

Mycosis fungoides
und Parapsoriasis en plaques
(Morbus Brocq)
Klinische und histologische
Verlaufsbeobachtungen

Rita von Spanyi

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco

Mycosis fungoides und Parapsoriasis en plaques
(Morbus Brocq)
Klinische und histologische Verlaufsbeobachtungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rita von Spanyi

aus
München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ch. Schmoeckel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 1986

Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Mycosis fungoides	1
1.1.1 Definition und Verlauf	1
1.1.2 Diagnostische Möglichkeiten der Früherkennung einer Mycosis fungoides	2
1.1.2.1 Histologische Frühdiagnostik	2
1.1.2.2 Neue Wege der Frühdiagnostik	4
1.1.3 Prognose	7
1.2 Parapsoriasis en plaques	7
1.2.1 Historische Entwicklung des Krankheitsbegriffes	8
1.2.2 Einführung des Begriffs einer benignen Variante	13
1.2.3 Typeneinteilung der Parapsoriasis en plaques nach Bonvalet	17
1.2.4 Prognose	18
2. Ziel der Arbeit	19
3. Material und Methode	21
3.1 Material	21
3.1.1 Untersuchte Patienten mit Mycosis fungoides	21
3.1.2 Untersuchte Patienten mit Parapsoriasis en plaques	22
3.1.2.1 Untersuchte Histologien der Patienten mit Parapsoriasis en plaques	22
3.2 Methode	22
3.2.1 Auswertung der Patienten mit Mycosis fungoides	22

3.2.2	Auswertung der Patienten mit Parapsoriasis en plaques	24
3.2.2.1	Klinischer Teil	24
3.2.2.2	Histologischer Teil	24
4.	Ergebnisse	26
4.1	Klinisch-anamnestische Untersuchungen der Patienten mit Mycosis fungoides	26
4.1.1	Häufigkeit der Erkrankung und Geschlechtsverteilung	26
4.1.2	Alter und Geschlechtsverteilung bei Erkrankungsbeginn	27
4.1.3	Dauer der Vorphase	28
4.1.4	Dauer der terminalen Phase	29
4.1.5	Gesamtdauer der Erkrankung	30
4.1.6	Frühe Hautsymptomatik der Mycosis fungoides	31
4.2	Klinisch-anamnestische Untersuchungen der Patienten mit Parapsoriasis en plaques	32
4.2.1	Klinischer Typ	32
4.2.2	Beobachtungszeitraum	33
4.2.3	Alter bei Erkrankungsbeginn und Geschlechtsverteilung	34
4.2.4	Klinische Befunde	35
4.2.5	Klinische Verlaufsbeobachtung und Diagnosestellung	38
4.3	Histologische Untersuchungen der Patienten mit Parapsoriasis en plaques	40
4.3.1	Histologischer Gesamteindruck und Diagnosestellung	40
4.3.2	Histologische Befunde	41

	Seite
5. Diskussion	45
5.1 Wertung der klinisch-anamnestischen Untersuchungen der Patienten mit Mycosis fungoides	45
5.1.1 Häufigkeit der Erkrankung	45
5.1.2 Alter bei Erkrankungsbeginn und Geschlechtsverteilung	46
5.1.3 Dauer der einzelnen Phasen	47
5.1.3.1 Dauer der Vorphase	47
5.1.3.2 Dauer der terminalen Phase	47
5.1.3.3 Gesamtdauer der Erkrankung	58
5.1.4 Frühe Hautsymptomatik der Mycosis fungoides	49
5.1.5 Möglichkeiten der Frühdiagnostik	49
5.1.6 Prognose der Mycosis fungoides	51
5.2 Wertung der klinisch-anamnestischen Untersuchungen der Patienten mit Parapsoriasis en plaques	54
5.2.1 Klinischer Typ	54
5.2.2 Alter und Geschlechtsverteilung bei der Parapsoriasis en plaques	54
5.2.3 Klinische Befunde	55
5.2.4 Klinische Verlaufsbeobachtung	57
5.2.5 Prognose der Parapsoriasis en plaques und Häufigkeit eines Übergangs in eine Mycosis fungoides	58
5.3 Wertung der histologischen Resultate der Patienten mit Parapsoriasis en plaques	62
5.3.1 Histopathologisches Substrat	62
5.3.1.1 Parapsoriasis kleinfleckiger Typ	62
5.3.1.2 Parapsoriasis großfleckiger Typ	63
5.3.2 Gegenüberstellung der eigenen histologischen Ergebnisse	64

	Seite
5.3.2.1 Histologischer Gesamteindruck und Diagnosestellung	64
5.3.2.2 Histologische Befunde	66
6. Zusammenfassung	68
7. Literaturverzeichnis	71

Verzeichnis der Tabellen

	Seite
Tab. 1: Bezeichnungen der Parapsoriasisgruppe	12
Tab. 2: Aufteilung des Begriffs Parapsoriasis en plaques mit Einführung des Begriffs einer benignen Variante	16
Tab. 3: Terminale Mycosis fungoides: Alter und Geschlecht bei Erkrankungsbeginn	27
Tab. 4: Terminale Mycosis fungoides: Dauer der Vorphase	28
Tab. 5: Terminale Mycosis fungoides: Dauer der terminalen Phase	29
Tab. 6: Terminale Mycosis fungoides: Gesamtdauer der Erkrankung	30
Tab. 7: Parapsoriasis en plaques: Beobachtungszeitraum und klinischer Typ	33
Tab. 8: Parapsoriasis en plaques: Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn	34
Tab. 9: Parapsoriasis en plaques: Klinische Befunde	36
Tab. 10: Parapsoriasis en plaques: Klinische Befunde	37
Tab. 11: Parapsoriasis en plaques: Klinische Diagnosestellung geordnet nach Typ	39
Tab. 12: Parapsoriasis en plaques: Histologische Diagnosestellung	40
Tab. 13: Parapsoriasis en plaques: Histologische Befunde	42

1. Einleitung

1.1 Mycosis fungoides

1.1.1 Definition und Verlauf

Die Mycosis fungoides ist das häufigste T-Zell-Lymphom der Haut, dem ein niedriger Malignitätsgrad zugeordnet wird. Diese primäre Hauterkrankung kann dann im Laufe der Jahre auf Lymphknoten und innere Organe übergreifen. Die Krankheit ist weltweit vertreten, tritt vor allem nach dem vierzigsten Lebensjahr auf, und es wird allgemein eine Androtropie angegeben. Die Ätiologie ist nach wie vor ungeklärt, bis jetzt sind noch keine Therapiemöglichkeiten vorhanden, die die Lebenserwartung entscheidend verlängern. Die Mycosis fungoides kann aus dermatologischer Sicht in verschiedenen Erscheinungsformen ablaufen.

Die Alibert-Bazin-Form, auch klassische Mycosis fungoides genannt, durchläuft drei verschiedene Stadien - das Prämykose, das infiltrative und das tumoröse Stadium - mit variablem, zum Teil längeren Verlauf.

Die Krankheit verläuft chronisch über Jahre und es können lediglich Remissionen unterschiedlicher Dauer erreicht werden.

Die erythrodermatische Form bei der nach Braun-Falco (6) noch nicht bewiesen ist, ob es sich hier überhaupt um ein eigenes Krankheitsbild handelt: "Diese sehr seltene Form manifestiert sich als unspezifische Erythrodermie, die zunehmend spezifisch infiltriert".

Mycosis fungoides d'emblée, diese Form ist durch Überspringen der beiden ersten Stadien der klassischen Alibert-Bazin-Form und sofortigem Einsetzen der tumorösen Phase

gekennzeichnet. Diese Variante wird heute zum Teil als eigenständige Form abgelehnt.

1.1.2 Diagnostische Möglichkeiten der Früherkennung einer Mycosis fungoides

1.1.2.1 Histologische Frühdiagnostik

Für Ackerman und Sanchez (47) ist die histologische Diagnose der "Patch lesion", also der frühesten Hautmanifestation einer MF, ohne Schwierigkeit zu stellen. Sie unterteilen dabei in zwei Kategorien:

1. Die "Early patch lesion" zeichnet sich durch ein oberflächlich liegendes, perivaskuläres, lymphohistiocytäres Infiltrat der Dermis aus. Es finden sich einige mononukleare Zellen in der Epidermis, meistens treten sie einzeln auf, manchmal aber auch in kleineren Ansammlungen von 5 bis 10 Zellen, sogenannte "haloed cells", wenn sie von einem klaren Hof umgeben sind. Ansonsten präsentiert sich die Epidermis zum größten Teil unauffällig.
2. "Late patch lesions" zeichnen sich auch durch ein oberflächlich liegendes Infiltrat mononuklearer Zellen aus. Einige "haloed cells" finden sich auch hier in der Epidermis, diese sind aber größer als im dermalen Infiltrat, ihr Nucleus ist oft atypisch, groß, hyperchromatisch und oft eingekerbt.

Nach der Meinung von Ackermann sind Pautrier'sche Mikroabszesse niemals in "patch lesions" einer MF nachzuweisen. Als wichtigstes Kriterium für die Diagnose der "patch lesion" gilt die Präsenz mononuklearer Zellen in der Epidermis.

Lutzner et al. (34) fanden mittels Elektronenmikroskopie Zellen mit charakteristischer Ultrastruktur bei Patienten mit Sézarysyndrom, MF und PPP.

Die Zellen besitzen einen unregelmäßigen serpentinenförmigen Nucleus, der in dreidimensionaler Darstellung als cerebriform und mehrfach gefaltet erscheint. Diese Zellen - als MF-Zellen bezeichnet - wurden bei allen Patienten mit Sézarysyndrom gefunden, bei 34 von 38 Patienten mit MF und bei 6 von 8 Patienten mit PPP. Bei keinem der letztgenannten Patienten konnte aber klinisch eine MF diagnostiziert werden. Bei einigen Patienten einer Kontrollgruppe konnten diese Zellen ebenfalls festgestellt werden, so daß keine absolute Spezifität dieser "MF-Zellen" für die Diagnose einer MF gegeben zu sein scheint.

Flaxman et al. (18) fanden diese Zellen mit morphologisch charakteristischen Kernen außer bei MF und Sézarysyndrom - bei denen sie elektronenoptisch für spezifisch gehalten wurden - auch bei Lupus erythematoses discoides chronicus, Vasculitis, Lichen ruber planus, Psoriasis, Keratosis solaris und Basaliomen.

Schmoeckel et al. (51) untersuchten mittels Semi-Dünnschnitt-Technik lymphoide Zellen im zellulären Infiltrat von Hautläsionen bei MF (11 Fälle), Sézarysyndrom (9 Fälle) und PPP (14 Fälle). Als Kontrolle dienten Biopsien von Epikutan-Testreaktionen, Kontaktdermatitis, initialer Psoriasis und Erythema chronicum migrans.

Eine hohe Prozentzahl von Lutzner (Sézary)-Zellen fand sich ständig beim Sézarysyndrom und gelegentlich bei der PPP. Bei der MF überwogen lymphozytoide Zellen mit helleren Kernen als bei normalen Lymphozyten. In den meisten Tumoraläsionen fand sich eine erhöhte Anzahl von Immunoblasten. Lymphozyten waren der häufigste Zelltyp bei der PPP und bei der Kontrollgruppe.

1.1.2.2 Neue Wege der Frühdiagnostik

Van Vloten et al. (54) untersuchten mit der Feulgen-DNS-Zytophotometrie Hautpräparate von Patienten mit MF, Retikulum-Sarkom, Lymphomatoider Papulose und Sézarysyndrom. Sie fanden aneuploide und polyploide DNS-Histioграme.

Im Tumorstadium einer MF wurde eine mehr bimodale Verteilung der DNS-Werte gefunden. Von 79 Fällen mit verdächtigen malignen Retikulosen der Haut zeigten 32 ein anormales DNS-Histioграm mit 5 % oder mehr tetraploiden und hyper-tetraploiden Zellen. 30 dieser Patienten entwickelten eine maligne Hautretikulose innerhalb von 4 Jahren.

24 Patienten litten an einer PPP, davon hatten 12 anormale DNS-Histioграme. Bei 10 dieser Patienten wurde die Histologie nach einigen Monaten als MF beurteilt.

Binazzi (3) untersuchte Patienten mit PPP (benign type), präretikulärer Poikilodermie (atrophic type), Lymphomen sowie mit verschiedenen proliferierenden Dermatosen.

Es wurden geringe Veränderungen der Blut- und Knochenmarkszellen gefunden. Bei der PPP (benign type) konnten Veränderungen im Tryptophan-niacin Abbau beobachtet werden, während bei der präretikulären Poikilodermie die Veränderungen mit einer Reduktion der Piridoxine und/oder Kynureninase-Aktivität verbunden waren.

Bei den Lymphomen waren die Veränderungen des Tryptophan-niacin Abbaus konstant und manifest mit partiellem oder totalem Mangel an Kynureninase Aktivität.

Als Hinweis für die Schädigung des Bindegewebes wurden Dysproteinämie, reaktive Knochenmarksveränderungen und Störungen des Tryptophanniacinmetabolismus mehr bei der präretikulären Poikilodermie und bei den Lymphomen, als bei anderen Dermatosen gefunden.

McNutt et al. (38) ermittelten bei 109 Patienten durch Elektronenmikroskopie mittels morphometrischer Analyse, der

Kernlappung von Sézaryzellen den sogenannten "Nuclear contour index".

Von 109 Patienten waren 77 an gutartigen Dermatosen, 16 an einer frühen MF und 16 Patienten an nicht klar einzuordnenden Dermatosen erkrankt.

McNutt fand einen signifikanten Unterschied des Durchschnitts-NCI zwischen der Gruppe der benignen Dermatosen und der MF-Patienten.

Seiner Meinung nach scheinen nur Lymphozyten mit einem NCI von mindestens 16 oder mehr spezifisch für eine MF zu sein. Sie sind aber auch nicht in allen Fällen nachweisbar.

Die definitive elektronenmikroskopische Diagnose einer MF erfordert für McNutt erstens einen Durchschnitts-NCI von 6,1 und mehr und zweitens müssen mindestens 6 % der Lymphozyten einen NCI von 9 oder mehr aufweisen.

Zytogenetische Untersuchungen wurden von Whang-Peng et al. (57) an 36 Patienten, die histologisch als kutanes T-Zell Lymphom klassifiziert wurden, durchgeführt.

Die Hauterkrankung war bei 3 Patienten durch umschriebene Plaques, bei 13 Patienten durch generalisierte Plaques, bei 6 Patienten durch Hauttumoren und bei 14 Patienten durch eine Erythrodermie gekennzeichnet.

Ein aneuploider Chromosomensatz, bedingt durch zahlenmäßige Veränderungen oder Translokationen, wurde in 17 von 20 Lymphozyten, in 23 der 36 peripheren Blutausstriche und 5 der 36 Knochenmarksausstriche nachgewiesen.

Dabei betrafen die zahlenmäßigen Veränderungen hauptsächlich die Chromosomen 8, 15, 11, 17, 21 und 10, bei strukturellen Veränderungen war vor allem das Chromosom Nr. 1 betroffen.

Eine weitere zytogenetische Studie wurde von Van Vloten et al. (55) bei 16 Patienten mit MF unternommen, dabei wurden periphere Lymphozyten, nach Stimulation durch Phytohaemagglutin, einer Chromosomenanalyse unterzogen. Bei 7 Patien-

ten waren in einem niedrigen Prozentsatz Chromosomenaberrationen der peripheren Lymphozyten nachweisbar. Einschränkend muß dazu bemerkt werden, daß alle 7 Patienten entweder bereits an einem Lymphknotenbefall oder einer Beteiligung innerer Organe litten.

Die Autoren schloßen daher auch auf eine Beziehung zwischen dem Nachweis von Chromosomenaberrationen zirkulierender Lymphozyten und fortgeschrittener Erkrankung.

Immunpathologische Untersuchungen mittels monoklonaler Antikörper gegen Subtypen von Lymphozyten führten Haynes et al. (23) an 5 Patienten mit einem T-Zell-Lymphom (MF oder Sézarysyndrom) und an 7 Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie durch.

Dabei wurde beim T-Zell-Lymphom ein homogener T-Zell Antigen Phenotyp festgestellt im Gegensatz zu einem heterogenen T-Zell Antigen Phenotyp bei der akuten lymphoblastischen Leukämie.

Ähnliche Untersuchungen führten Piepkorn et al. (44) an 8 Patienten (6 mit MF, 2 mit Sézarysyndrom) durch. Dabei wiesen alle Patienten bis auf 2 eine Mischung aus Helfer- und Suppressorzellen innerhalb der Epidermis und Dermis im Verhältnis 2 : 1 auf. Dieses Verhältnis unterscheidet sich nicht viel von dem entzündlicher gutartiger Dermatosen und daher messen die Autoren auch diesen Untersuchungen wenig Nutzen bei der Frühdiagnostik und Differentialdiagnose eines T-Zell-Lymphoms bei.

McMillan et al. (37) untersuchten Gewebe von Patienten mit dem monoklonalem Antikörper OKT₁₀. Sie fanden OKT₁₀-positive Zellen bei 3 von 8 Fällen mit MF, in einem von 2 Fällen mit Sézarysyndrom, und eine nicht ganz eindeutige Reaktion bei einem von 10 Fällen mit PPP und einem von 7 Fällen mit Kontaktdermatitis.

Die Autoren schlossen daraus, daß OKT₁₀ positive Reaktionen zwar mehr bei MF-Patienten präsent sind, aber nicht als eine Voraussetzung für eine Malignität gewertet werden können.

1.1.3 Prognose

Die Meinungen gehen bei der Beurteilung dieser Frage weit auseinander, wobei Lehrbuchautoren und verschiedene internationale klinische Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangen. Optimistische Autoren vertreten die Ansicht, daß nur eine geringe Anzahl der Erkrankten an einer Mycosis fungoides sterben werden, während pessimistische Autoren die Überlebenswahrscheinlichkeit nach histologischer und klinischer Diagnosestellung als sehr gering einschätzen und als Haupttodesursache eben diese Erkrankung ansehen.

Die Hoffnungen richten sich daher darauf, bessere Resultate bei der Früherkennung zu erzielen, um dadurch eventuell die Prognose durch rechtzeitig einsetzende Therapie zu verbessern.

1.2 Parapsoriasis en plaques

Der Begriff Parapsoriasis en plaques hat in der Vergangenheit und bis zum heutigen Tage viel Anlaß zur Verwirrung geboten und in der Folgezeit zu einer terminologischen Konfusion geführt, da einerseits der Begriff je nach Sprachraum unterschiedlich angewendet wird und andererseits die verschiedenen Autoren die Bezeichnung nicht einheitlich verwenden (31). Es ist daher unumgänglich, einen historischen Überblick über die Entwicklung des Krankheitsbegriffes Parapsoriasis en plaques zu geben.

1.2.1 Historische Entwicklung des Krankheitsbegriffes

Unna et al. (53) waren 1890 wahrscheinlich die ersten, die eine Form der Parapsoriasis unter dem Begriff "Parakeratosis variegata" beschrieben.

Brocq (8) sah 1897 einen dieser Fälle und bezeichnete ihn als "Erythrodermie pityriasique en plaques disséminées".

1902 faßte Brocq (9) dann in seiner Abhandlung "Les parapsoriasis" eine Gruppe von Krankheitsbildern zusammen, die alle durch vier gemeinsame Merkmale gekennzeichnet waren:

- Geringe bzw. fehlende Infiltration,
- geringer bzw. fehlender Pruritus,
- eine langsame Evolution der Krankheit über Jahre und
- eine außergewöhnliche Resistenz gegenüber lokaler Therapie.

Er unterteilte dabei die verschiedenen Krankheitsbilder in drei Hauptgruppen.

Einmal in die Parapsoriasis en gouttes, in die er das Krankheitsbild miteinbezog, das Jadassohn 1894 unter dem Namen "Dermatitis psoriasiformis nodularis oder Psoriasiformes und lichenoides Exanthem" beschrieben hatte.

Dann als zweite Variante die Parapsoriasis lichenoides als Äquivalent zur "Parakeratosis variegata" (Unna, Santi, Poltitzer 53) und zum "Lichen variegatus" (Radcliffe-Crocker). Zuletzt als dritte Variante die Parapsoriasis en plaques, die er selbst zuvor als Erythrodermie pityriasique en plaques disséminées (8) bezeichnet hatte.

Die letztgenannte Variante wies dabei einige für ihn typische Faktoren auf. Der Durchmesser der umschriebenen Plaques betrug 2 bis 6 cm, die Farbe variierte von schwach rötlich bis dunkelrot, manchmal sogar livide, es bestand eine pityriasiforme Schuppung und das allgemeine Wohlbefinden des Patienten war subjektiv nicht gestört.

Für Brocq standen die drei Krankheitsbilder alle in enger Verbindung untereinander und in enger Beziehung zur Psoriasis. Er schloß auch die Möglichkeit einer Umwandlung der Parapsoriasis lichenoides und der Parapsoriasis en plaques in eine Mycosis fungoides nicht aus. Für ihn war das Auftreten des geringsten Anzeichens eines Pruritus oder einer Infiltration ein Hinweis auf das Anfangsstadium einer Mycosis fungoides.

1905 beschrieb Radcliffe-Crocker (45) diese Erkrankung unter "Xantho-erythrodermia perstans", wobei er den Hauptunterschied zu der von Brocq beschriebenen dritten Variante im größeren Durchmesser der Hautflecken und in der oft vorhandenen Infiltration derselben sah.

In der nächsten Phase entwickelten sich zwei verschiedene Anschauungen in der prognostischen Einschätzung der Parapsoriasis en plaques, einerseits die Auffassung von Keil (28,29) und Lapière (32) und andererseits die von Montgomery (40) und McCarthy (35).

Keil (28) unterteilte 1938 die Parapsoriasis in vier Gruppen:

1. Parapsoriasis en gouttes oder Pityriasis lichenoides chronica (Juliusberg (26)), eventuell gleich "Parapsoriasis varioliformis" (Mucha-Habermann).
2. Parapsoriasis "lichenoides" als Äquivalent zur Parakeratosis variegata (Unna, Santi und Pollitzer (53)).
3. Parapsoriasis in patches gleich Erythrodermie pityriasique en plaques disséminées
4. Retiforme Parapsoriasis.

Keil sah in den drei letztgenannten Varianten eigentlich nur verschiedene Phasen eines einzigen Krankheitsbildes,

nämlich des Mycosis fungoides. Für ihn war die Parapsoriasis en plaques nur ein Vorläufer der Mycosis fungoides, in die sie sich nach zeitlich unterschiedlich langen Zeitspannen verwandelte. Er sah in der Beurteilung der Infiltration, der An- oder Abwesenheit von Pruritus, der Beständigkeit der Hauterscheinungen, der Farbe der Hautläsionen, der zentralen Regression, der lokalen Anordnung der Hauterscheinungen, der zeitlichen Dauer, des Allgemeinbefindens, des Lymphknotenstatus und des Ansprechens auf Therapie keine sichere Möglichkeit zur Differenzierung zwischen der Parapsoriasis und einer Mycosis fungoides.

Lapière (32) kam 1949 in seiner Arbeit "Evolution et pronostic du Parapsoriasis en plaques" zu dem Schluß, daß die Parapsoriasis en plaques in jedem Fall ein Vorläufer der Mycosis fungoides sei. Er negierte die Möglichkeit einer gut- und einer bösartigen Form, sondern war der Meinung, daß jede Parapsoriasis en plaques den Keim einer Mycosis fungoides in sich trüge und daß die Umwandlung nur eine Frage der individuellen Abwehr des Betroffenen sei.

McCarthy (35) dagegen läßt 1942 nur die Definition zweier Typen der Parapsoriasis gelten:

1. Die guttate- oder papular-Form,
 2. Die plaque oder patch-Form,
- die 3. Form - nämlich die ursprünglich als Parapsoriasis lichenoides bezeichnete Variante - ist seiner Meinung nach nur eine Frühform oder eine untypische Manifestation einer Mycosis fungoides.

Für ihn ist bei der Diagnosestellung einer Parapsoriasis en plaques das klinische Erscheinungsbild wichtiger als die Histologie allein.

Parapsoriasis en plaques sei eine extrem chronische, über mehrere Jahre verlaufende Krankheit, die nur in den seltensten Fällen in eine Mycosis fungoides überginge.

Montgomery (40) schließt sich nach Untersuchung an Parapsoriasis en plaques erkrankter Patienten der Meinung McCarty's an, daß sich die Parapsoriasis en plaques nur in den seltensten Fällen in eine Mycosis fungoides weiterentwickelt und nicht als das Vorstadium einer Mycosis fungoides betrachtet werden sollte.

Civatte (12) betont 1952 die absolute Eigenständigkeit der Parapsoriasis en gouttes und sieht nur eine Verbindung zwischen der Parapsoriasis en plaques und der Parapsoriasis lichenoides, wobei er für beide einen Übergang in eine Mycosis fungoides für möglich hält, die Quote für den Übergang für die letztgenannte Parapsoriasis-Form aber höher ansetzt.

Tabelle 1: Bezeichnungen der Parapsoriasisgruppe
modifiziert nach Bluefarb (4) 1980

1890	Parakeratosis variegata	Unna, Santi, Pollitzer
1894	Dermatitis psoriasiformis nodularis	Neisser
	Psoriasiformes und lichenoides Exanthem	Jadassohn
1897	Pityriasis lichenoides chronica	Juliusberg
	Erythrodermie pityriasique en plaques disséminées	Brocq
1900	Lichen variegatus	Crocker
	Brocq'sche Erkrankung	Arndt (1)
1902	Parapsoriasis en gouttes	Brocq
	Parapsoriasis lichenoides	
	Parapsoriasis en plaques	
1905	Xantho-erythrodermia perstans	Radcliffe-Crocker
1906	Poikiloderma atrophicans vasculare	Jacobi (25)
1938	Parapsoriasis en gouttes	Keil
	Parapsoriasis lichenoides	
	Parapsoriasis in patches	
	Retiform Parapsoriasis	
1942	Guttate or. papular Type	McCarthy
	Plaque or patch Type	

1.2.2 Einführung des Begriffs einer benignen Variante der Parapsoriasis en plaques

Schon 1953 beschreibt Degos (16) zwei Varianten der Parapsoriasis en plaques:

1. "Parapsoriasis en plaques digitiformes" als Äquivalent zur "Xantho-erythrodermia perstans."
2. "Parapsoriasis à larges plaques."

Die erste Variante ist absolut benigne, befällt bevorzugt das männliche Geschlecht und weist mehrere 2 bis 5 cm große rötlich gelbliche Hautläsionen auf. Dieser Variante setzt er die "Parapsoriasis à larges plaques" entgegen - in die er die Parapsoriasis poikilodermique und Parapsoriasis lichenoides miteinbezieht - und als großes gemeinsames Merkmal die mögliche Umwandlung in eine Mycosis fungoides ansieht.

Samman (49) unterteilt 1972 die Parapsoriasis in zwei Gruppen:

1. "Parapsoriasis en plaques (benign type)" gleich "chronic superficial dermatitis", den Calnan und Meara (10) "chronic superficial dermatitis" und Montgomery (41) "simple discrete type of parapsoriasis en plaques" nannten.
2. "Poikiloderma atrophicans vasculare" (nach Jacobi (25)) gleich "prereticulotic poikiloderma" oder "atrophic parapsoriasis", den Montgomery (41) "large plaque type of parapsoriasis en plaques" nannte.

Die erste Variante ist durch kleine rundliche Hautflecken gekennzeichnet, die mit einer feinen Schuppung überzogen

sind, eine gefältelte Oberfläche aufweisen und hauptsächlich an Rumpf und Extremitäten auftreten. Die histologischen Veränderungen sind minimal und können nur im Sinne eines milden Ekzems interpretiert werden. Diese Form ist absolut benigne und es findet kein Übergang in eine Mycosis fungoides statt.

Anders präsentiert sich die Lage bei der zweiten Variante - von ihm selbst als premaligne bezeichnet - die größere Hautflecken aufweist. Die Flecken erscheinen erythematös, leicht gefältelt, zum Teil netzartig und leicht atrophisch. Die Histologie ist charakteristisch aber auch in dieser Gruppe ist das Potential einer bösartigen Umwandlung gering.

1972 betonen Hu und Winkelmann (11) die Eigenständigkeit eines Krankheitsbildes mit dem Namen "digitate dermatosis", das sich durch kleine gelbliche in der Form von Fingerabdrücken auftretenden Hautläsionen auszeichnet, die symmetrisch in den Hautspaltlinien angeordnet sind, niemals im Gesicht, Händen und Füßen in Erscheinung treten und eine extrem lange und benigne Evolution aufweisen.

Den Hauptunterschied zur "chronic superficial dermatitis" sehen sie in deren wechselnden Größe und ihrer oft ekzemartigen Oberfläche.

Sie stellten damit das von ihnen beschriebene Krankheitsbild außerhalb der Parapsoriasisgruppe.

Bardach und Raff (2) wiederum unterteilen die Parapsoriasis in drei Gruppen:

1. Parapsoriasis en gouttes.
2. Parapsoriasis en plaques entspricht dem "benign type" von Samman.
3. Parapsoriasis lichenoides mit dem Endstadium der poikilodermatischen Parapsoriasis oder präretikulotischen Parapsoriasis.

Sie lehnen eine Unterteilung in benigne und maligne Typen ab, da die Unterscheidung im Einzelfall nur retrospektiv getroffen werden kann und sich unter anderem die histologische Differentialdiagnose schwierig gestaltet. Bardach stuft alle Formen der Parapsoriasis - am wenigsten die Parapsoriasis en gouttes - als potentiell prämykotisch und prämaligne ein.

Rook (46) verwendet 1979 für den benignen Typ der Parapsoriasis die Bezeichnung "persistent superficial dermatitis" unter Einschluß der Begriffe "digitate dermatosis" "chronic superficial dermatitis" und "small discrete type of parapsoriasis".

Bei diesem gutartigen Typ sind die Hautflecken 2 bis 5 cm groß, ist das subjektive Krankheitsgefühl gering, der Verlauf chronisch über Jahre und nur in einer Minderzahl der Fälle tritt eine Heilung ein.

Alle anderen Typen der Parapsoriasis faßt er unter dem Begriff "poikilodermal form of mycosis fungoides" zusammen und gibt einen großen Prozentsatz der Fälle an, die sich endgültig in eine Mycosis fungoides umwandeln.

Tabelle 2: Aufteilung des Begriffs Parapsoriasis
en plaques mit Einführung des Begriffs
einer benignen Variante

1953	Parapsoriasis en plaques digitiformes Parapsoriasis à larges plaques	Degos
1956	Chronic superficial dermatitis	Calnan, Maera
1967	Simple discrete type of parapsoriasis en plaques Large plaque type of parapsoriasis en plaques	Montgomery
1972	Parapsoriasis en plaques (benign type) Prereticulotic poikilo- derma (atrophic type)	Samman
1972	Digitate dermatosis	Hu, Winkelmann
1976	Parapsoriasis en plaques Parapsoriasis lichenoides - Poikilodermatische Parapsoriasis - Präretikulotische Parapsoriasis	Bardoch, Raff
1976	Type I = benign type Type II = präretikuläre Poikilodermie	Binazzi
1977	Parapsoriasis en petites plaques Parapsoriasis en grandes plaques simples Parapsoriasis en grandes plaques poikilodermiques	Bonvalet
1979	Persistent superficial dermatitis Poikilodermal form of mycosis fungoides	Rook
1982	Kleinfleckige Parapsoriasis Großfleckige Parapsoriasis - benigne Form - maligne Form Poikilodermatische Parapsoriasis	Goos

1.2.3 Typeneinteilung der Parapsoriasis en plaques nach Bonvalet

Bonvalet et al. (5) unterscheiden drei Formen der Parapsoriasis en plaques und führen damit eine weitere Komponente ein:

1. "Parapsoriasis en petites plaques" gleich "Xantho-erythrodermia perstans", "chronic superficial dermatitis" und "digitate dermatosis".
2. "Parapsoriasis en grandes plaques simples".
3. "Parapsoriasis en grandes plaques poikilodermiques" oder premaligne Form gleich Poikiloderma atrophicans vasculare.

Die erste Variante wird als grundsätzlich benigne eingestuft und weist folgende Merkmale auf: die Größe der Hautflecken beträgt weniger als 5 cm, die Farbe variiert zwischen rosa und gelblich, es besteht eine feine Schuppung, manchmal eine zigarettenpapierartige Fältelung, aber keine Atrophie.

Die zweite Variante unterscheidet sich von der ersten hauptsächlich durch die Größe der Hautflecken (größer als 10 cm) und der eventuellen aber sehr unwahrscheinlichen Möglichkeit einer Umwandlung in eine Mycosis fungoides.

Die dritte Variante besitzt ähnliche Eigenschaften wie die Vorhergehende. Die Hautflecken weisen zusätzlich Zeichen einer Poikilodermie auf und die Umwandlungsrate in eine Mycosis fungoides wird als wesentlich höher angesetzt.

Meigel (39) hält sich an eine ähnliche Einteilung der Parapsoriasis en plaques, er unterscheidet eine kleinherdige und großherdige Form, wobei er einen Übergang in ein malignes Lymphom nur für einen Teil der großherdigen Variante annimmt.

Goos et al. (21) führen noch eine weitere Differenzierung der Krankheitsgruppe Parapsoriasis en plaques durch. Sie unterscheiden dabei:

1. Kleinfleckige oder Digitiforme Parapsoriasis.
2. Großfleckige Parapsoriasis mit zwei Varianten einer gutartigen und einer malignen Form.
3. Poikilodermatische Parapsoriasis.

Die beiden letztgenannten Varianten werden als Frühstadium einer Mycosis fungoides aufgefaßt.

In unserer Arbeit haben wir versucht, uns an die Typeneinteilung nach Bonvalet et al. zu halten.

1.2.4 Prognose

Bei der prognostischen Einschätzung der Parapsoriasis en plaques werden verschiedene Meinungen vertreten, wobei die jeweils angewandte Terminologie und Klassifikation der Parapsoriasis en plaques eine entscheidende Rolle spielt.

Autoren, die die Parapsoriasis en plaques als eigenständiges Krankheitsbild bewerten, gelangen zu einer anderen Beurteilung dieses Krankheitsbildes als Autoren, die die Parapsoriasis en plaques nur als Vorstadium einer Mycosis fungoides ansehen.

2. Ziel der Arbeit

Aufgabe und Ziel dieser Arbeit war es, klinische und histologische Verlaufsbeobachtungen der beiden Krankheitsbilder Mycosis fungoides (MF) und Parapsoriasis en plaques (PPP) anzustellen, unter Berücksichtigung der Problematik einer Frühdiagnostik der MF.

Die Arbeit gliedert sich in zwei Teile und nimmt zu folgenden Problemen Stellung:

A Patienten mit Mycosis fungoides

1. Wieviele als MF diagnostizierte Patienten haben wirklich eine MF entwickelt unter Berücksichtigung der Alters- und Geschlechtsverteilung?
2. Wie lange währen die einzelnen Phasen dieser Erkrankung?
3. Wie präsentiert sich die MF im Frühstadium und wie oft spielt dabei die PPP eine diagnostische Rolle?
4. Möglichkeiten der Frühdiagnostik einer MF.
5. Prognose der MF.

B Patienten mit Parapsoriasis en plaques

1. Ist die Klassifikation nach Bonvalet et al. klinisch durchführbar?
2. Wie sind die klinischen Befunde zu bewerten?
3. Wie präsentiert sich der klinische Verlauf und wie oft findet dabei ein Übergang der PPP in eine MF statt?
4. Wie sind die histologischen Befunde zu bewerten und erlauben sie Rückschlüsse auf den einzelnen klinischen Typ?
5. Wie ist die Prognose der PPP einzuschätzen?

3. Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Untersuchte Patienten mit Mycosis fungoides

In den Jahren 1965 bis 1984 wurden 118 Patienten unter der Diagnose MF entweder stationär oder ambulant an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik München aufgenommen.

Von 118 Patienten standen uns bei 74 Patienten die Krankenakten zur Auswertung zur Verfügung.

Dabei haben wir zwei Patientengruppen unterschieden:

1. Patienten mit terminaler MF, das heißt Patienten, die entweder bereits an ihrer Krankheit verstorben sind oder die wegen der Schwere ihrer Erkrankung mit Radio- bzw. Chemotherapie behandelt wurden und damit eine prognostisch ungünstige Entwicklung ihrer Erkrankung unausweichlich erscheint.
2. Patienten mit fraglicher MF, das heißt Patienten, die klinisch und/oder histologisch als MF diagnostiziert wurden, die bisher jedoch aufgrund ihres relativ gutartigen Krankheitsverlaufes keine der oben genannten Therapiemethoden benötigten.

Hierbei ergab sich folgendes Bild:

Terminale MF	19	Patienten
Fragliche MF	55	Patienten
Patienten insgesamt	74	

Wir haben unsere Untersuchungen auf die 19 Patienten mit terminaler MF konzentriert, da deren Krankengeschichten wichtige Hinweise zur Klärung der Probleme der Frühdiagno-

stik, des klinischen Krankheitsverlaufes und der prognostischen Einschätzung dieser Krankheit geben können.

3.1.2 Untersuchte Patienten mit Parapsoriasis en plaques

30 Patienten, die unter der Diagnose PPP in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik München entweder stationär oder ambulant aufgenommen wurden, konnten längerfristig verfolgt und beobachtet werden. Die diesbezüglichen Krankengeschichten und Histologien wurden ausgewertet.

Da nur sehr wenige Fälle vom poikilodermatischen Typ der PPP vertreten waren und längere Verlaufsbeobachtungen im allgemeinen nicht vorlagen, konnten diese Patienten bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

3.1.2.1 Untersuchte Histologien der Patienten mit Parapsoriasis en plaques

Von 30 Patienten waren 56 Schnittpräparate vorhanden, die ausgewertet wurden.

Die höhere Zahl der Schnittpräparate ergibt sich aus Mehrfachbiopsien, die bei den Patienten im Laufe der Erkrankung vorgenommen wurden.

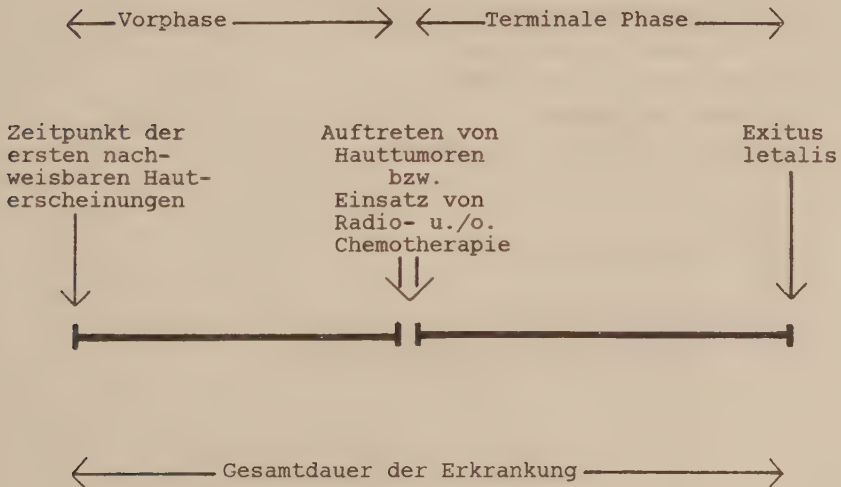
3.2 Methode

3.2.1 Auswertung der Patienten mit Mycosis fungoides

Wir haben aus den anamnestischen Angaben der 19 Patienten verschiedene Punkte ausgewertet, die bei der Beurteilung des Krankheitsbildes MF von Bedeutung sind:

1. Häufigkeit der Erkrankung insgesamt.
2. Alter und Geschlechtsverteilung bei Erkrankungsbeginn.
3. Dauer der Vorphase, diese ist definiert als Zeitraum zwischen dem ersten nachweisbaren Auftreten von Hauterscheinungen bis zur Entwicklung von Hauttumoren bzw. bis zum Einsatz von Radio- und/oder Chemotherapie.
4. Dauer der terminalen Phase, diese erstreckt sich ab Ende der Vorphase bis zum Exitus letalis.
5. Gesamtdauer der Erkrankung.
6. Prognostische Einschätzung der MF.

Schema der einzelnen Phasen im Krankheitsverlauf einer Mycosis fungoides



3.2.2 Auswertung der Patienten mit Parapsoriasis en plaques

Dieser Abschnitt der Arbeit gliedert sich in zwei Teile.

3.2.2.1 Klinischer Teil

Wir haben versucht, die Patienten nach der Klassifikation von Bonvalet et al. einzuteilen, die uns als gutes Modell für die klinische Typisierung der PPP erscheint.

Aus den Krankenakten und den persönlichen Angaben der Patienten haben wir Daten bezüglich des Krankheitsverlaufes und des klinischen Erscheinungsbildes tabellarisch erfaßt.

Die wichtigsten Kriterien lauteten:

1. Alter bei Erkrankungsbeginn
2. Geschlechtsverteilung
3. Farbe der Hautflecken
4. eventuelle Präsenz von Pseudoatrophie
5. eventuelle Präsenz von Infiltration
6. eventuelle Präsenz von Pruritus
7. Lokalisation der Herde
8. Konfiguration der Herde
9. Anzahl der Herde
10. Krankheitsverlauf der PPP

3.2.2.2 Histologischer Teil

Die histologische Auswertung erfolgte an Hand von 56 Haematoxylin-Eosin gefärbten Schnittpräparaten.

Die histologischen Kriterien, die gerade in Bezug einer eventuellen Differentialdiagnose eine besondere Rolle spielen, waren:

1. Grad der vorhandenen Exozytose.
2. Dichte des dermalen Infiltrats.
3. Eventueller Nachweis von Pautrier'schen Mikroabszessen.
4. Grad der vorhandenen Spongiose.

Die Graduierung der einzelnen histologischen Merkmale reichte dabei von angedeutet (+) - schwach + - mittelstark ++ - und stark +++ vorhanden.

4. Ergebnisse

4.1 Klinisch anamnestische Untersuchungen der Patienten mit Mycosis fungoides

Von 74 Patienten, die in den Jahren 1965 bis 1984 unter der Diagnose MF an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik München aufgenommen wurden, haben 19 Patienten eine terminale MF entwickelt, deren Unterlagen zur Verfügung standen und ausgewertet wurden.

4.1.1 Häufigkeit der Erkrankung und Geschlechtsverteilung

Von 74 Patienten haben 19 Patienten eine terminale MF entwickelt - Patienten, die entweder bereits an ihrer Erkrankung verstorben sind oder Patienten, bei denen eine derartige Entwicklung unausweichlich erscheint.

Es zeichnet sich dabei ein relativ ausgewogenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern ab, von 19 Patienten waren 10 Männer und 9 Frauen betroffen.

4.1.2 Alter und Geschlechtsverteilung bei Erkrankungsbeginn

Aus nachfolgender Tabelle geht hervor, daß bei der Altersverteilung bei Erkrankungsbeginn ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern herrscht und sich ein klarer Erkrankungsgipfel jenseits des 5. Lebensjahrzehnts bis zum 70. Lebensjahr abzeichnet.

Ein Erkrankungsbeginn in jüngeren Jahren scheint zu den Ausnahmen zu gehören, die aber in Betracht gezogen werden müssen, da immerhin 4 Patienten im Zeitraum zwischen 20 und 30 Jahren erkrankten, wobei sich auch hier ein Gleichgewicht zwischen den Geschlechtern abzeichnet.

Tabelle 3: Terminale Mycosis fungoides
Alter und Geschlecht bei Erkrankungsbeginn

Jahre	20-30	31-40	41-50	51-60	51-70	71-80	Gesamtzahl
Männer	2	-	-	6	2	-	10
Frauen	2	-	-	2	3	2	9

4.1.3 Dauer der Vorphase

Wir haben die Zeitspanne untersucht, innerhalb derer die Vorphase abgeschlossen ist, das heißt vom allerersten nachweisbaren Anzeichen einer Hauterkrankung bis zur Entwicklung von Hauttumoren bzw. Hautveränderungen, die den Einsatz von Radio- und/oder Chemotherapie erforderten.

Wir unterteilten den Zeitraum in drei Kategorien, jeweils 1 - 5 Jahre, 6 - 10 Jahre und über 10 Jahre.

Es ergab sich folgende Aufteilung für die 19 Patienten.

Tabelle 4: Terminale Mycosis fungoides
Dauer der Vorphase

Jahre	1 - 5	6 - 10	> 10	Gesamtzahl
Männer	6	3	1	10
Frauen	4	2	3	9

4.1.4 Dauer der terminalen Phase

Das genaue Todesdatum war uns bei 10 von 19 Patienten bekannt. Dies gab uns die Möglichkeit, die Zeitspanne zwischen eindeutiger unwiderlegbarer klinischer und/oder histologischer Diagnosestellung und Exitus letalis zu ermitteln. Dabei wurde die unterschiedlich lange Vorphase für die einzelnen Patienten berücksichtigt, wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich ist.

Hier zeigt sich, daß trotz unterschiedlich langer Vorphase, die terminale Phase, die sich ja unmittelbar an die Vorphase anschließt, für 7 von 10 Patienten die Zweijahresgrenze nicht überschreitet und somit als sehr kurz beurteilt werden muß.

Tabelle 5: Terminale Mycosis fungoides
Dauer der terminalen Phase
(bis Exitus letalis)

	1 - 2 Jahre	3 - 5 Jahre	> 5 Jahre
Vorphase 1 - 5 Jahre	4	1	0
Vorphase 6 - 10 Jahre	2	2	0
Vorphase 10 Jahre	1	0	0
Gesamtzahl	7	3	0

4.1.5 Gesamtdauer der Erkrankung

Wir ermittelten die Zeitspanne vom ersten nachweisbaren Auftreten der Hauterkrankung bis zu dem letzten uns bekannten Beobachtungsstand.

Das genaue Todesdatum war uns - wie bereits erwähnt - bei 10 Patienten bekannt. Dabei ist noch zu bemerken, daß bei 4 in der ersten Rubrik vermerkten Patienten, deren weiterer Krankheitsverlauf zwar unbekannt ist, der letztbekannte Beobachtungsstand aber ein Überleben der 5-Jahres-Grenze praktisch ausschließt.

Tabelle 6: Terminale Mycosis fungoides
Gesamtdauer der Erkrankung
(bis zum letztbekannten Beobachtungsstand)

	1 - 5 Jahre	6 - 10 Jahre	> 10 Jahre
Exitus letalis	4	4	2
weiterer Verlauf unbekannt	4	1	2
noch lebend	-	-	2

Die Gesamtdauer der Erkrankung ist somit häufig relativ kurz, bei 8 von 10 Patienten liegt sie unterhalb von 10 Jahren. Es entsteht der Eindruck, daß die Verlaufszeiten - entgegen der allgemeinen Auffassung - kürzer angesetzt werden müssen.

4.1.6 Frühe Hautsymptomatik der Mycosis fungoides

Besonderes Augenmerk haben wir dabei auf die Diagnosestellung der ersten klinisch manifesten Hautveränderungen der 19 Patienten gelegt, da ja gerade im Frühstadium einer MF große differentialdiagnostische Schwierigkeiten bezüglich einer Abgrenzung zu einer eventuellen PPP bestehen, dabei ergaben sich nach Durchsicht der Krankenakten folgende Punkte:

1. Bei einer Einzigen von 19 Patienten wurde in der Frühphase der Erkrankung für kurze Zeit eine PPP differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen, bei einer anderen Patientin wurde vorübergehend eine Erythrokeratodermia variabilis Mendes da Costa vermutet.
2. Bei allen übrigen Patienten wurde keine exakte Diagnose gestellt, es wurden lediglich atypische damals nicht sicher einzuordnende und diagnostizierbare Hauterscheinungen beobachtet.

4.2 Klinisch anamnestische Untersuchungen der Patienten mit Parapsoriasis en plaques

30 Patienten, die ursprünglich unter der Diagnose PPP in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München aufgenommen wurden, konnten längerfristig verfolgt und beobachtet werden. Bei der Auswertung der Krankenakten ergab sich folgendes:

4.2.1 Klinischer Typ

Es wurde versucht, die Klassifikation nach Bonvalet et al. (5) vorzunehmen, die sich unter anderem nach der Größe der Hautveränderungen richtet.

Dabei ergab sich folgende Aufteilung:

1. Kleinfleckiger Typ: 13 mal vertreten der Durchmesser der Erytheme liegt unter 10 cm.
2. Großfleckiger Typ: 7 mal vertreten der Durchmesser der Erytheme liegt über 10 cm.
3. Gemischter Typ: 10 mal vertreten, bei diesem Typ waren im Krankheitsverlauf entweder beide vorher erwähnten Erscheinungsformen gleichzeitig präsent, oder aber entweder die eine oder andere Erscheinungsform, jedesfalls war die Größe der Hautflecken im Krankheitsverlauf nicht konstant und konnte keinem bestimmten klinischen Typ zugeordnet werden.

4.2.2 Beobachtungszeitraum

In Tabelle 7 ist der Beobachtungszeitraum jeweils nach klinischem Typ gestaffelt, wobei zu berücksichtigen ist, daß in der dritten Rubrik, also in der Zeitspanne von über 10 Jahren, 4 von 9 Patienten Beobachtungszeiträume von über 15 Jahren bis zu einem Maximum von 23 Jahren aufweisen.

Tabelle 7: Parapsoriasis en plaques
Beobachtungszeitraum und klinischer Typ

	1-5 Jahre	6-10 Jahre	> 10 Jahre	
Kleinfleckiger Typ	4	5	4	13 Fälle
Großfleckiger Typ	5	1	1	7 Fälle
Gemischter Typ	4	2	4	10 Fälle

4.2.3 Alter bei Erkrankungsbeginn und Geschlechtsverteilung

Tabelle 8 bestätigt den auch in der allgemeinen Literatur angegebenen Erkrankungsgipfel für den Zeitraum zwischen 40 bis 70 Jahren, wobei kein signifikanter Unterschied für die einzelnen klinischen Typen besteht.

Nur 1 Patient erkrankte im jugendlichen Alter (1 - 20 Jahre), im senilen Alter (über 70) konnten wir den Beginn einer PPP nur bei 3 Patienten feststellen.

Bei unseren Untersuchungen haben wir eine ganz eindeutige Prädisposition des männlichen Geschlechts konstatieren können, bei 30 Patienten war das weibliche Geschlecht nur einmal vertreten und das beim gemischten Typ.

Tabelle 8: Parapsoriasis en plaques
Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn

	20- 30J.	31- 40J.	41- 50J.	51- 60J.	61- 70J.	71- 80J.	81- 90J.
Kleinfleckiger Typ			4	3	5	1	
Großfleckiger Typ		1	2	1	2		1
Gemischer Typ	1	2	1	4	1	1	
Gesamtzahl	1	3	7	8	8	2	1

4.2.4 Klinische Befunde

Hier wurde der Versuch unternommen, klinische Merkmale auszuwerten, denen in der jahrzehntelangen Diskussion der Beurteilung dieses Krankheitsbildes und einer eventuell möglichen Differentialdiagnose, Bedeutung beigemessen wurden. Diese klinischen Befunde sind jeweils gesondert nach klinischem Typ aufgeführt und der Übersicht halber in zwei getrennten Tabellen zusammengefaßt.

Die Quersummen stimmen zum Teil mit der Fallzahl nicht überein, da bei vielen Patienten in ihrem jahrelangen Krankheitsverlauf Variationen der einzelnen klinischen Parameter auftraten.

Tabelle 9:
Parapsoriasis en plaques
Klinische Befunde

	Farbe		Pseudo- atrophie	Infiltration		Pruritus		Rumpf		Arme		Beine		Brust		Hände		Füße	
	röt- lich	gelb- lich	bräun- lich	rot	+	-	+	-	prox.	dist.	prox.	dist.	prox.	dist.	prox.	dist.	prox.	dist.	prox.
Kleinfleckiger Typ n = 13	12	5	6	0	7	6	7	6	10	3	12	13	7	0	1	0	0		
Großfleckiger Typ n = 7	4	3	3	0	5	2	3	4	2	5	6	6	3	0	1	0	0		
Gemischter Typ n = 10	9	4	5	1	7	3	4	6	5	5	9	9	6	2	3	0	2		
Gesamtsumme n = 30	25	12	14	1	19	11	14	16	17	13	27	28	16	2	5	0	2		

+ = vorhanden

- = nicht vorhanden

Tabelle 10: Parapsoriasis en plaques
Klinische Befunde

	Konfiguration der Herde			Anordnung in den Spaltlinien	Schuppung			Anzahl der Herde wenig zahl- reich		
	rund- lich	bizar- r	ver- schieden		+	-	Ø			
Kleinfleckiger Typ n = 13	11	2	1	4	0	9	7	0	6	7
Großfleckiger Typ n = 7	1	1	5	4	0	3	5	0	2	5
Gemischter Typ n = 10	4	5	3	2	0	8	6	0	1	6
Gesamtsumme n = 30	16	8	9	10	0	20	18	0	3	17
+	vorhanden									
-	nicht vorhanden									
Ø	keine Angaben									

4.2.5 Klinische Verlaufsbeobachtung und Diagnosestellung

Hier kristallisieren sich einige interessante Punkte heraus:

1. Eine eindeutige Heilung wurde bei keinem der Patienten festgestellt, lediglich eine Besserung wurde bei einigen Patienten beobachtet.
2. Nur bei 12 von 30 Patienten wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg die ursprüngliche Diagnose beibehalten.
3. Bei 8 Patienten entstand zwischenzeitlich oder später der Eindruck, daß es sich doch um verschiedene Ekzemerkrankungen handelt.
4. Bei 12 Patienten wurde auf Grund klinischer und/oder histologischer Kriterien zwischenzeitlich oder später eine MF diagnostiziert.
5. Bei 5 Patienten wurde zwischenzeitlich oder später auf Grund klinischer und/oder histologischer Kriterien ein Übergang in eine MF diskutiert.
6. Bei keinem der Patienten entwickelte sich eine terminale MF.

Aus nachfolgender Tabelle wird ersichtlich, daß die Unsicherheit und Wechselhaftigkeit der klinischen Diagnosestellung bei allen drei klinischen Typen gleichermaßen präsent ist.

Tabelle 11: Parapsoriasis en plaques
Klinische Diagnosestellung geordnet nach Typ

Klinische Diagnosestellung	M.B.	Übergang in eine MF	MF	Sonstige Ekzemer- krankungen
Kleinfleckiger Typ 13 Fälle	5	1	6	5
Großfleckiger Typ 7 Fälle	4	1	1	1
Gemischter Typ 10 Fälle	3	3	5	2

Die erhöhte Quersumme, die nicht mit der Anzahl der Fälle übereinstimmt, erklärt sich aus der Tatsache, daß im Laufe der Jahre bei den Patienten, bedingt durch die Beurteilung klinischer und/oder histologischer Kriterien, die Diagnosestellung mehrfach zwischen den einzelnen Möglichkeiten variierte.

4.3 Histologische Untersuchungen der Patienten mit Parapsoriasis en plaques

4.3.1 Histologischer Gesamteindruck und Diagnosestellung

Wir haben zunächst einmal, wie aus nachstehender Tabelle hervorgeht, die 56 Schnitte nach ihrem histologischen Gesamteindruck bewertet, wobei vier verschiedene Gruppen gebildet wurden. Die erste Kategorie ergab das Bild einer PPP, bei der zweiten Kategorie wurde ein Übergang in eine MF diskutiert, bei der Dritten eindeutig eine MF diagnostiziert und in der letzten Gruppe sind all diejenigen Schnitte eingeteilt, die eher das Bild einer Ekzemerkrankung ergaben. Diese verschiedenen Kategorien wurden jeweils für den einzelnen klinischen Typ aufgeführt.

Tabelle 12: Parapsoriasis en plaques
Histologische Diagnosestellung

Histologische Diagnosestellung	PPP	Übergang in eine MF	MF	Sonstige Ekzemerkrankungen
Kleinfleckiger Typ 24 Schnittpräparate	13	2	1	9
Großfleckiger Typ 9 Schnittpräparate	3	1	2	5
Gemischter Typ 23 Schnittpräparate	8	1	11	4

Die erhöhte Quersumme ergibt sich aus der Tatsache, daß beim kleinfleckigen Typ bei einem histologischen Präparat eine Doppeldiagnose gestellt wurde, das heißt, die Untersucher konnten sich nicht auf eine Diagnose einigen, beim großfleckigen Typ war dies auch einmal der Fall und beim gemischten Typ wiederum zweimal.

Für die histologische gilt wie für die klinische Diagnosestellung, daß die Variationen innerhalb der histologischen Beurteilung bei den einzelnen klinischen Typen gleichermaßen ausgeprägt sind.

Eine Relation zwischen histologischer und klinischer Diagnosestellung ließ sich jedoch nicht nachweisen. Bei einem einzigen von 30 Patienten deckte sich die klinische mit der histologischen Diagnose. Dieser Patient gehörte dem kleinfleckigen Typ an.

4.3.2 Histologische Befunde

Es wurden jeweils getrennt nach klinischem Typ die einzelnen histologischen Kriterien gewertet, wobei sich die Klassifikation von - überhaupt nicht $\emptyset$ - angedeutet (+) - schwach + - mittel ++ - stark +++ vorhanden - erstreckte.

Die Kriterien waren - wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich - Exozytose, Dichte des dermalen Infiltrats, eventueller Nachweis von Pautrier'schen Mikroabszessen und Spongiose.

Eine Beziehung der histologischen Befunde zum klinischen Typ ließ sich nicht herstellen.

Bei Patienten mit Mehrfachbiopsien ergaben sich im Laufe der Zeit Variationen der aufgeführten Parameter, im Sinne einer Verschlechterung oder einer Verbesserung des histologischen Bildes.

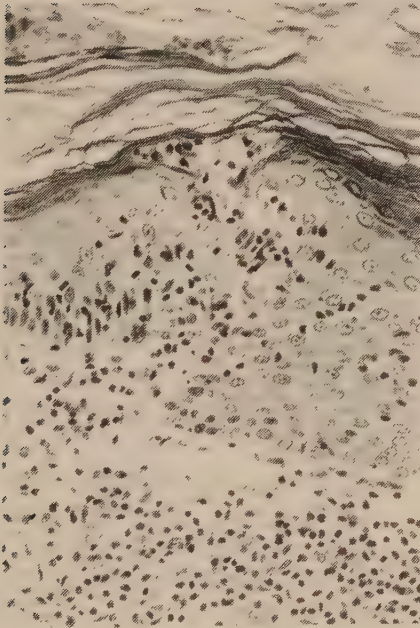


Abb. 1: Parapsoriasis en plaques
Nachweis von einem Pautrier'schen Mikroabszess in
der Epidermis. Patient gehört dem gemischten Typ
an. 18jährige Anamnese. Hämatoxylin-Eosin 350 x

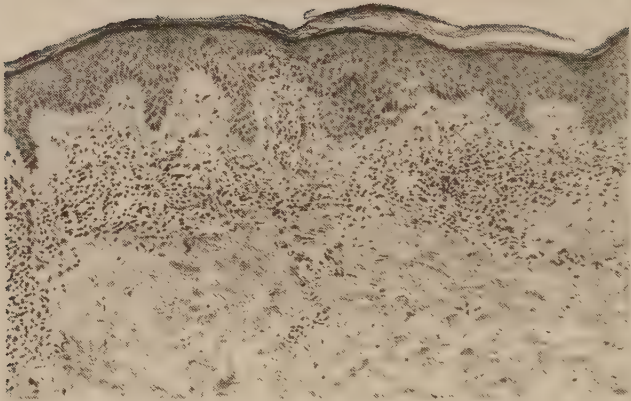


Abb. 2: Parapsoriasis en plaques
Nachweis von Exozytose in die Epidermis (Graduierung schwach). Patient gehört dem kleinfleckigen Typ an. 12jährige Anamnese. Hämatoxylin-Eosin 140 x

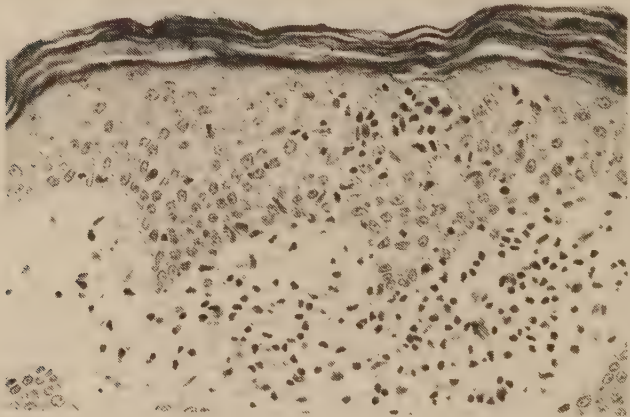


Abb. 3: Parapsoriasis en plaques
Nachweis von Exozytose in die Epidermis (Graduierung mittel). Patient gehört dem kleinfleckigen Typ an. 6jährige Anamnese. Hämatoxylin-Eosin 350 x

5. Diskussion

5.1 Wertung der klinisch-anamnestischen Untersuchungen der Patienten mit Mycosis fungoides

Bei der Besprechung der folgenden Gesichtspunkte muß berücksichtigt werden, daß sich ein Vergleich mit verschiedenen internationalen Studien schwierig gestaltet, da durch Überdiagnostik, das heißt unter Miteinbeziehung benigner Dermatosen oder aber auch durch Unterdiagnostik auf Grund der bis heute nicht sicher möglichen Frühdiagnostik wesentlich bessere bzw. voneinander abweichende Resultate erzielt werden. Wir sind daher bei der Klärung der Probleme des Krankheitsverlaufes und der Frühdiagnostik nur von Fällen ausgegangen, die entweder an einer MF gestorben sind oder bei denen eine derartige Entwicklung unausweichlich erscheint, Patienten also mit terminaler MF.

5.1.1 Häufigkeit der Erkrankung

Die MF gehört mit Sicherheit zu den seltenen Hauterkrankungen. Dafür spricht die geringe Fallzahl von 19 Patienten, die innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 19 Jahren an dieser Form der MF erkrankten.

Diese Ergebnisse entsprechen Daten zur Mortalität aus anderen Ländern, Green (22) gibt für die USA eine Sterberate von 99 Fällen im Jahre 1975 und eine Erkrankungsrate von 250 bis 300 neuen Fällen pro Jahr an, umgelegt auf die Bevölkerungszahl der Bundesrepublik Deutschland entspräche das ca. 25 Fällen pro Jahr.

5.1.2 Alter bei Erkrankungsbeginn und Geschlechts- verteilung

Bei unseren 19 Patienten zeichnet sich ein klarer Erkrankungsgipfel jenseits des 5. Lebensjahrzehnts ab und dabei ohne nennenswerten Unterschied für die beiden Geschlechter.

Andere klinische Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen, bei Epstein (17) liegt der Beginn der Erkrankung zwischen 40 bis 60 Jahren, bei Cohen (14) zwischen 36 bis 60 Jahren, er konnte dabei auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern feststellen. Als prognostischer Faktor scheidet somit die Geschlechtszugehörigkeit für das Alter bei Erkrankungsbeginn aus.

Bei der Geschlechtsverteilung insgesamt wird allgemein eine Androtropie angegeben. Dies zeichnet sich bei unseren 19 Patienten nicht so eindeutig ab, das Verhältnis betrug 10 Männern zu 9 Frauen.

Samman (50) sieht die Bevorzugung des männlichen Geschlechts als klar gegeben an, amerikanische Studien tendieren in ähnliche Richtung, bei Cyr (15) beträgt das Verhältnis 1.8 : 1, bei Cohen (14) 1,5 : 1, bei Green (22) 226 : 221, wir konnten uns diesen Erkenntnissen nach unseren Erfahrungen nicht ganz anschließen.

5.1.3 Dauer der einzelnen Phasen

5.1.3.1 Dauer der Vorphase

Im allgemeinen werden in der Literatur sehr lange Verlaufszeiten für die MF angegeben.

Für Samman (50) ist es eine Minorität, die innerhalb weniger Jahre an der Krankheit verstirbt, die Mehrzahl weist einen mehrjährigen oft jahrzehntelangen Verlauf gerade der prämykoiden Phase auf und stirbt auch meistens an anderen Ursachen als an einer MF. Wir kommen bei unseren 19 Patienten zu einem anderen Ergebnis.

Bei 52 % bewegte sich der Zeitraum der Vorphase, das heißt von ersten Anzeichen einer Hauterkrankung bis zur Entwicklung der tumorösen Phase zwischen 1 bis 5 Jahren, bei 26 % zwischen 6 bis 10 Jahren und nur bei 20 % lag er über 10 Jahre. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen amerikanischer Autoren, Epstein (17) gibt einen Zeitintervall von 6.1 Jahren an, Cohen (14) einen Zeitintervall von 4.4 Jahren. Wir glauben daher, daß die Zeitspanne bis zur Entwicklung der Tumorphase bei einer sicher diagnostizierten MF kürzer angesetzt werden muß.

5.1.3.2 Dauer der terminalen Phase

Bei 10 Patienten konnte die terminale Phase, also die Zeitspanne zwischen eindeutiger, klinischer und histologischer Diagnosestellung und dem Tod einwandfrei festgestellt werden.

Hier zeigt sich, daß 7 von 10 Patienten - unter Berücksichtigung der unterschiedlich langen Vorphase - die 2-Jahresgrenze nicht überleben.

Epstein (17) gelangt zu einem ähnlichen Ergebnis, 50 % seiner Patienten sterben innerhalb von 2 1/2 Jahren nach Entwicklung der tumorösen Phase. Die Dauer der terminalen Phase sollte daher ebenfalls kürzer angesetzt werden.

5.1.3.3 Gesamtdauer der Erkrankung

Als ein Charakteristikum der MF wird in der Literatur, bei Patienten mit letalem Verlauf, eine sehr lange Gesamtdauer der Erkrankung angegeben. Bei Cyr et al. (15) beträgt die durchschnittliche Gesamtdauer der Erkrankung der bereits verschiedenen Patienten 8.1 Jahre und der noch lebenden 12.5 Jahre.

Auch für Samman (50) ist die MF durch einen langjährigen Verlauf gekennzeichnet. Von 212 Patienten leben nach 10 Jahren noch 32 und selbst noch nach 30 Jahren 14 Patienten.

Wir können uns diesen Erkenntnissen nicht ganz anschließen. Bei 4 von 10 Patienten bewegt sich die Gesamtdauer der Erkrankung innerhalb von 5 Jahren, bei 4 Patienten innerhalb von 10 Jahren und nur 2 Patienten überschreiten die 10-Jahresgrenze, bei weiteren 4 Patienten ist es unwahrscheinlich, daß sie die 5-Jahresgrenze überlebten, da der letztbekannte Krankenstand ein Überleben praktisch ausschließt.

Dieses negative Ergebnis, daß im Widerspruch zur allgemeinen Auffassung eines jahrzehntelangen Krankheitsverlaufes liegt, kann nur durch die Tatsache erklärt werden - wie auch die vorhergehenden Ergebnisse - daß durch die bereits erwähnte Überdiagnostik, das heißt unter Miteinbeziehung benigner Dermatosen, wesentlich günstigere Resultate erzielt werden können.

5.1.4 Hautsymptomatik der Mycosis fungoides

Der wichtigste Gesichtspunkt ist dabei die differentialdiagnostische Abgrenzung zur PPP. Die Beziehung dieser beiden Erkrankungen wird seit Jaren diskutiert, ob und wie weit ein Übergang stattfindet, da die PPP klinische Anzeichen des Frühstadiums einer MF imitieren kann. Unsere anamnestische Untersuchungen ergaben jedoch keinen sicheren Hinweis, daß diese Ähnlichkeit mehr als nur eine zufällige sein könnte. Bei keinem der Patienten mit terminaler MF wurde in der Vorgeschichte eine klein- bzw. großfleckige - bzw. poikilodermatische PP diagnostiziert, lediglich bei einer Patientin wurde sie vorübergehend differentialdiagnostisch erwogen. Umgekehrt konnte auch bei keinem der Patienten mit PPP die Weiterentwicklung in eine MF beobachtet werden.

So hat in allen Fällen der terminalen MF die Erkrankung mit uncharakteristischen, damals nicht klar einzuordnenden Hauterscheinungen, begonnen. Dies wurde auch von Epstein et al. (17) berichtet. Uns erscheint dieser Gesichtspunkt gerade in Bezug der Beurteilung des Krankheitsbildes der PPP als sehr wichtig.

5.1.5 Möglichkeiten der Frühdiagnostik

Klinisch ist eine sichere Diagnostik im Frühstadium einer MF nicht möglich, aber auch die histologischen Möglichkeiten einer Frühdiagnostik sind in Frage gestellt worden (36).

Kriterien, wie Einzelepidermotropismus von Lymphozyten in die Epidermis bei geringfügiger Akanthose und Spongiose führen zur Überdiagnostik der MF, gerade in Bezug auf eine PPP.

Für Ackerman und Sanchez (47) ist zwar die histologische Diagnosestellung der Frühmanifestation einer MF ohne Schwierigkeit zu erlangen, sie ordnen aber auch alle Fälle von PPP der MF zu.

Relativ spezifische Kriterien, wie der Nachweis von Pautrier'schen Mikroabszessen führen zu einer Unterdiagnostik, da sie nur in einer Minderheit von MF-Frühfällen nachweisbar sind. Außerdem ist dieses Kriterium auch nicht absolut spezifisch für eine MF, da es auch bei Patienten mit großfleckiger und poikilodermatischer PP beobachtet wurde (5). Auch wir haben bei unseren histologischen Untersuchungen Pautrier'sche Mikroabszesse bei Patienten mit PPP nachweisen können.

Lutzner (34) räumt ebenfalls ein, daß der Nachweis von MF-Zellen nicht absolut spezifisch für die Diagnose einer MF ist.

Prognostische Kriterien, wie die Unterscheidung von groß- und kleinzelligen Formen werden für gewöhnlich erst im fortgeschrittenen Stadium manifest (51). Auf Grund dieses insgesamt unbefriedigenden Ergebnisses hat man in jüngster Zeit versucht, nach neuen Möglichkeiten der Frühdiagnostik einer MF zu suchen.

Es läßt sich jedoch feststellen, daß die in Paragraph 1.1.2.2 erwähnten Methoden noch keine gesicherte Bedeutung für die routinemäßige Frühdiagnostik gewonnen haben. Diese Methoden sind im Allgemeinen zu vielen Einschränkungen unterworfen, sie lassen sich zum Teil auch bei anderen Krankheitsbildern nachweisen oder aber auch mit letzter Sicherheit erst im Spätstadium einer MF. Außerdem ist kritisch darauf hinzuweisen, daß meistens bei derartigen Untersuchungen nicht durch ihren Verlauf bestätigte MF-Fälle herangezogen wurden, sondern daß die Diagnose auf klinischen und histologischen Methoden beruhte. Methoden,

die wie oben dargelegt, problematisch und nicht eindeutig sind.

Eine eindeutige Frühdiagnostik kann somit auf histologischem oder auf anderem Wege bis zum heutigen Tage nicht mit letzter Sicherheit erreicht werden.

5.1.6 Prognose der Mycosis fungoides

Die Meinungen differieren in diesem Punkt stark voneinander.

"Die Prognose ist ... infaust". (Steigleder 52). "Sie endet in jedem Fall tödlich". (Naseman Sauerbrey 42). "Mittlere Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung unter 5 Jahre". (Fritsch). "Durchschnittliche Überlebenszeit bei 5 Jahren, wenn Diagnose histologisch einwandfrei gesichert". (Braun-Falco 6).

In der Studie von Epstein et al. (17), durchgeführt an 144 Patienten, sterben 50 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach histologischer Diagnosestellung, wobei Patienten unter 50 Jahren bessere Überlebenschancen eingeräumt werden.

Samman (50) fand 1977 nur eine relativ geringe Quote mit letalem Verlauf. Er untersuchte 245 Patienten, die er in zwei Gruppen einteilte:

1. MF als klassische Alibert-Bazin-Form, von diesen 123 Patienten starben nur 30 % an ihrer Krankheit. 6 Patienten konnten sogar Überlebenszeiten von über 30 Jahren aufweisen.
2. MF (lichenoider Typ) äquivalent zur Poikiloderma atrophicans vasculare, hier starben von 122 Patienten nur 11 % an ihrer Krankheit. Bei 6 Patienten konnten

ebenfalls Überlebenszeiten von über 30 Jahren beobachtet werden. Insgesamt starben nur 21 % an ihrer Erkrankung und daraus folgte Samman, daß nur eine Minorität innerhalb weniger Jahre an ihrer Erkrankung stirbt - nur 8 % aller Fälle innerhalb von 10 Jahren - und somit verkürzt sich seiner Meinung nach nur für wenige das Leben durch diesen Krankheitsprozeß.

Cohen (14) untersuchte 59 an MF erkrankte Patienten und gibt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung mit 5 Jahren an, wobei die statistischen Unterschiede für die einzelnen klinischen Stadien nicht signifikant sind.

Vonderheid et al. (56) führen als prognostischen Faktor kutaner T-Zell-Lymphome die Zytomorphology ein. Insgesamt sprachen Patienten, mit einem hohen Prozentsatz an Zellen mit hyperchromatischen Nucleus (gut differenzierte lymphoide Zellen) besser auf Therapie an als Patienten mit einem hohen Prozentsatz an Zellen mit einem blassen vesikulären Nucleus (schwach differenzierte lymphoide Zellen). Einschränkung mußten die Autoren allerdings feststellen, daß die Resultate beider Patientengruppen in einem vergleichbaren Krankheitsstadium keine signifikanten Unterschiede erkennen ließen.

Die Gruppe um Green (22) kam nach Untersuchung von 276 Patienten zu dem Schluß, daß die meisten MF-Patienten an ihrer Krankheit sterben werden und nicht aus anderen Gründen, da spontane Remission bisher nicht dokumentiert wurden.

Die unterschiedliche prognostische Einschätzung der MF beruht mit Sicherheit auf den Schwierigkeiten im Initialstadium eine sichere klinische und histologische Diagnose zu stellen, wobei durch Über- oder auch Unterdiagnostik die Resultate in die eine oder andere Richtung verfälscht werden.

Die Frage, ob die MF letztlich immer eine tödliche, oder ob sie eine heilbare Krankheit darstellt, ist nach wie vor ungeklärt. Bei gutartigen Verläufen fragt es sich, ob hier zu Recht eine MF diagnostiziert wurde, oder ob nicht zu voreilig die Diagnose gestellt wurde. In der Literatur werden im allgemeinen sehr lange Verlaufszeiten für die MF angegeben (7; 15; 50). Wir können uns dieser Ansicht auf Grund unserer Ergebnisse nicht anschließen, bei 8 von 10 Patienten war die Gesamtdauer kürzer als 10 Jahre und wir schätzen daher die Prognose bei sicher diagnostizierten MF-Fällen als wesentlich schlechter ein, als allgemein angegeben.

Insgesamt ergeben sich für diesen, wie auch für die vorher dargelegten Gesichtspunkte folgende Konsequenzen: Wirkliche Fortschritte bei der sicheren Früherkennung und bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes von MF-Fällen sind nur dann zu erlangen, wenn bei derartigen Untersuchungen von Patienten mit terminaler MF ausgegangen wird und nur deren Befunde der Frühphase isoliert ausgewertet werden.

Erst wenn es hier gelingt, charakteristische Kriterien herauszuarbeiten, können diese bei fraglichen MF-Fällen angewendet werden, ansonsten ist die Frühdiagnostik der MF noch mit zu vielen Fragezeichen behaftet.

5.2 Wertung der klinisch-anamnestischen Untersuchungen der Patienten mit Parapsoriasis en plaques

Die Ziele unserer Arbeit haben wir dargelegt, unsere klinischen und histologischen Ergebnisse denen von Bonvalet et al. und anderen internationalen Studien gegenübergestellt und diese untereinander verglichen.

5.2.1 Klinischer Typ

Wir konnten die Klassifikation nach Bonvalet et al. (5), die ja drei klinische Typen unterscheiden, bei einem Drittel unserer Patienten nicht einhalten, da Mischformen präsent waren. Bei diesen Patienten traten entweder die eine oder andere oder beide Erscheinungsformen gleichzeitig auf.

Khan (27) konnte in seiner Studie die Fälle auch nicht in einen klein- bzw. großfleckigen Typ unterteilen, da die meisten seiner Patienten sogenannte Mischformen aufwiesen.

Uns erscheint daher die Klassifikation nach Bonvalet et al. als zu strikt und klinisch nicht immer realisierbar, da die Möglichkeit eines gemischten Typs klinisch durchaus in Erwägung gezogen werden muß.

5.2.2 Alter und Geschlechtsverteilung bei der Parapsoriasis en plaques

Unsere Ergebnisse decken sich mit dem, was schon andere Autoren vor uns festgestellt haben, daß das männliche Geschlecht in viel höherem Maße betroffen ist als das weibliche (bei Samman (48, 49) beträgt das Verhältnis Männer zu Frauen 4 : 1; bei Bonvalet (5) 3 : 1). Dieses

Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtern ist bei unseren Untersuchungen noch viel stärker ausgeprägt, da von 30 Patienten nur eine einzige dem weiblichen Geschlecht angehörte.

Das gleiche trifft für das Alter bei Erkrankungsbeginn zu. Hier zeichnet sich ganz klar ein Erkrankungsgipfel in der Zeit zwischen 40 bis 70 Jahren ab.

Die Erkrankung vor dem 20. und nach dem 70. Lebensjahr scheint eine Rarität zu sein.

Dieses Resultat deckt sich ebenfalls mit den Erkenntnissen anderer Autoren (Samman 49, Khan 27, Heid 24, Bonvalet 5).

5.2.3 Klinische Befunde

Bei den klinischen Befunden haben wir Kriterien ausgewertet, die einerseits als typisch für das Krankheitsbild gelten und andererseits eventuelle Möglichkeiten der klinischen Differentialdiagnose gerade in Bezug des Frühstadiums einer MF eröffnen.

Bei der Farbe der Hautflecken - und dies bei allen drei klinischen Typen - liegt eindeutig rötlich an erster Stelle, gefolgt von bräunlich und gelblich. In der Literatur wird allgemein eine Präferenz der Farbe rosa und gelb angegeben (11; 34; 48; 49).

Pseudoatrophie und Infiltration der Herde ist im Durchschnitt in der Hälfte der Fälle präsent, dabei zeichnet sich keine Bevorzugung eines bestimmten klinischen Typs ab. Gerade die Infiltration der Herde wird von einigen Autoren als Beginn einer möglichen malignen Umwandlung gewertet (9; 19; 24; 48). Wir können uns dieser Ansicht nicht anschließen.

Pruritus ist bei fast zwei Drittel unserer Patienten präsent, mit einem deutlichen Maximum beim kleinfleckigen Typ. Dies steht wiederum im Gegensatz zu einigen Autoren (48; 49), deckt sich aber mit den Erfahrungen Bonvalet's et al. (5). Gerade der An- bzw. Abwesenheit von Pruritus wurde viel Bedeutung bei der Differentialdiagnose hinsichtlich des Frühstadiums einer MF beigemessen. Die Präsenz von Pruritus wurde als Frühmanifestation einer MF gewertet (9; 19; 24). Diese Beurteilung scheint uns nicht angemessen.

Bei der Lokalisation der Hauterscheinungen decken sich unsere Erfahrungen mit denen anderer Autoren. Proximale Extremitäten und Rumpf stehen eindeutig an der Spitze gefolgt von distalen Extremitäten. Das Gesicht war bei keinem der drei klinischen Typen betroffen. Ein rarer Befall der Brust und des Gesäßes fand sich bevorzugt beim gemischten Typ. Diese ungewöhnliche Lokalisation fand sich praktisch nur bei diesem Typ, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer malignen Umwandlung läßt sich aus diesem Umstand nach unserer Ansicht nicht ableiten. Dies steht auch im Widerspruch zu einigen Autoren (24; 49).

Die Konfiguration der Herde war in der Mehrzahl rundlich (kleinfleckiger Typ) lediglich beim gemischten Typ zeichnet sich ein leichtes Übergewicht der bizarren Konfiguration ab.

Insgesamt läßt sich bei den klinischen Befunden keine eindeutige Priorität eines bestimmten klinischen Parameters bei einem der drei klinischen Typen feststellen. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Ansicht von Keil (28) der in den klinischen Parametern keine sicheren Differenzierungsmöglichkeiten zu einer MF sah und damit eine eindeutige klinische Diagnose im Frühstadium einer MF in Frage stellt.

5.2.4 Klinische Verlaufsbeobachtung

Bonvalet (5) gibt bei 2 von 15 Patienten, die dem kleinfleckigen Typ angehörten und einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren aufwiesen, eine Heilung an. Bei 5 Patienten konnte eine Verbesserung, bei 3 Patienten eine Verschlechterung des Hautbildes und bei keinem Patienten ein Übergang in eine MF festgestellt werden.

Von 11 Patienten des großfleckigen Typs trat bei 2 Patienten eine Heilung ein, bei 3 Patienten war weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung festzustellen, bei 4 Patienten zeichnete sich eine Tendenz zur Verbesserung ab und bei einem einzigen Patienten wurde ein Übergang in eine MF klinisch in Erwägung gezogen, der aber histologisch nicht bestätigt werden konnte.

Samman (49) gibt bei 15 von 100 Patienten des "benign type" der PPP eine Heilung an, bei 57 Patienten einen gleichbleibenden Krankheitsverlauf an. Bei 50 Patienten des poikilodermatischen Typs konnten 4 Patienten als geheilt entlassen werden, bei 28 Patienten ergab sich keine Änderung des Krankheitsverlaufes.

Bei unseren klinischen Verlaufsbeobachtungen zeichnet sich ein anderes Bild ab.

Die Dermatoze zeigte bei keinem der 30 Patienten eine spontane Heilungstendenz.

Der Verlauf zeichnete sich bei allen 3 klinischen Typen entweder durch einen gleichbleibenden oder aber durch eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung des Hautstatus aus, wobei eine endgültige Heilung bei keinem Patienten festgestellt werden konnte; ebenso wenig konnte ein Übergang in eine MF diagnostiziert werden. Dabei muß berücksichtigt werden, daß ein Drittel der Patienten einen Beobachtungszeitraum von über 10 Jahren bis zu einem Maximum

von über 23 Jahren aufweist und somit der Krankheitsverlauf sehr lange beobachtet werden konnte.

5.2.5 Prognose der Parapsoriasis en plaques und Häufigkeit eines Übergangs in eine Mycosis fungoides

Die prognostische Einschätzung der PPP variiert je nach Autor und die Möglichkeit einer Umwandlung der PPP in eine MF wird seit Brocq immer wieder diskutiert.

Fleischmayer et al. (19) untersuchten 13 Fälle von PPP in einem Zeitraum von 8 bis 25 Jahren. 7 blieben unverändert, weder klinisch noch histologisch waren Zeichen für eine MF festzustellen (nach 15 bis 23 Jahren). In 6 Fällen lautete die Schlußdiagnose MF. Sie entwickelte sich in 2 bis 8 Jahren in 5 Fällen. Es kam zu fortschreitender Dissemination der Hautveränderungen, zu intensiviertem Juckreiz, zur Verdickung der Herde, zu Lichenifikation oder Ekzematisation. Im 6. Fall dauerte es 25 Jahre bis zum Beginn des Tumorstadiums. Seiner Meinung nach muß die PPP nicht zwangsläufig als MF enden, aber es muß an diese Möglichkeit gedacht werden, da sie nicht selten eintritt.

Osmundsen (43) untersuchte 41 Patienten, die zwischen 1935 bis 1960 an PPP erkrankten. Davon waren 7 Patienten gestorben, wobei eine MF als Todesursache ausschied.

Bei 13 Patienten konnte die Diagnose nicht aufrechterhalten werden, da die Hauterscheinungen innerhalb kürzester Zeit wieder verschwanden.

Bei 18 Patienten war die Diagnose definitiv MB. Die Dauer der Erkrankung betrug im Durchschnitt 20 Jahre und innerhalb dieses Zeitraums entwickelte keiner dieser Patienten eine MF. 1 Patient litt wahrscheinlich an MF, wobei die

histologischen Veränderungen nicht typisch waren. Bei 2 Patienten fand ein Übergang in eine MF jeweils nach 6 bis 7 Jahren bzw. 30 Jahren statt. Osmundsen schloß daher die Weiterentwicklung der PPP in eine MF nicht aus, auch wenn diese Umwandlung sehr selten eintritt.

Ein entschiedener Gegner der Möglichkeit einer Umwandlung der PPP in eine MF ist Khan (27) der 47 Patienten, die zwischen 1949 bis 1973 an PPP erkrankten, nachuntersuchte. In einem Fall mußte Khan die Diagnose Praemycosis stellen, die aber seiner Meinung nach schon von Anfang an bestanden hatte.

Für Khan ist die PPP eine sehr seltene und vollkommen eigenständige Hauterkrankung, bei der nicht ein benigner und pre-maligner Typ unterschieden werden kann, da die Erkrankung an sich nicht als pre-maligne bezeichnet werden kann und sich auch nicht in eine MF weiterentwickelt. Er gibt aber zu bedenken, daß das Anfangsstadium einer MF nicht immer klar klinisch oder histologisch von einer PPP unterschieden werden kann.

Heid (24) untersuchte in einer retrospektiven Studie 91 Fälle von PPP. Unter 78 Fällen mit histologisch gesicherter Diagnose, bei denen der Verlauf im Durchschnitt 8 bis 10 Jahre beobachtet wurde, konnte diese Diagnose in 27 Fällen auf Grund der schnellen Genesung der Patienten nicht aufrecht erhalten werden.

Heid diagnostizierte in 20 Fällen die kleinfleckige Form der PPP in dieser Gruppe konnte kein Übergang in eine MF beobachtet werden. In 31 Fällen wurde die großfleckige Form diagnostiziert, in 10 Fällen fand dabei ein Übergang in eine maligne Hämoblastose (i.B.MF) statt.

Heid sah damit den benignen Charakter der kleinfleckigen Form bestätigt und konnte einen häufigen Übergang der großfleckigen Form in eine MF nicht ausschließen. Die entscheidenden klinischen Kriterien für eine maligne Um-

wandlung sind für ihn zunehmender Juckreiz und Infiltration und eine ungewöhnliche Anordnung der Plaques.

Samman (49) der ja 2 klinische Typen der PPP unterscheidet, untersuchte in einer Studie 180 Fälle von "chronic superficial dermatitis" ("benign type"). Von 100 nachuntersuchten Patienten konnten 20 nicht mehr berücksichtigt werden, 8 Patienten waren gestorben, bei 15 Patienten trat eine Heilung ein, bei 57 Patienten bestand die Erkrankung ohne große Veränderungen und bei keinem einzigen Patienten entwickelte sich eine MF.

Beim poikilodermatischen oder atrophischen Typ präsentiert sich der Sachverhalt etwas anders. Von 50 nachuntersuchten Patienten waren 5 Patienten gestorben (einer an Leukämie und ein anderer an MF), bei 28 Patienten trat kein Wandel der Erkrankung ein und bei 3 Patienten entwickelte sich eine MF. Aber auch Samman betont, daß das Potential einer malignen Entartung selbst bei diesem Typ als sehr niedrig angesetzt werden muß.

Bonvalet et al. (5), die 3 klinische Typen der PPP unterscheiden, beobachteten bei 40 Patienten der PP en petites plaques keinen einzigen Übergang in eine MF und betonen die Gutartigkeit der Erkrankung.

Bei 25 Patienten der PP en grandes plaques simples wurde ein einziger Übergang in ein MF diagnostiziert, wobei das histologische Bild diese Diagnose nicht bestätigen konnte. Bonvalet et al. sehen dabei die mögliche maligne Entartung als ein eher ungewöhnliches Ereignis an.

Bei 20 Patienten der PP en grandes plaques poikilodermiques, die länger als 10 Jahre beobachtet werden konnten, wurde bei 5 Patienten eine Umwandlung in eine MF klinisch und histologisch bestätigt. 4 Patienten zeigten einige Symptome einer Malignität, die aber histologisch nicht mit letzter Sicherheit bestätigt werden konnten. Bonvalet et al. setzten bei dieser Variante den Prozentsatz einer

malignen Entartung als wesentlich höher an, sehen aber diese Umwandlung nicht als unumgänglich an.

Bei der Beurteilung der Prognose unserer 30 Patienten zeichnet sich folgendes Bild ab:

1. Der kleinfleckige Typ (13 Fälle) zeigte in keinem einzigen Fall klinische Anzeichen eines Übergangs in eine MF, bei einem Beobachtungszeitraum in 4 Fällen von über 10 Jahren bis zu einem Maximum von 23 Jahren.
2. Der großfleckige Typ (7 Fälle) wies ebenfalls keinerlei Anzeichen einer malignen Entartung auf.
3. Der gemischte Typ (10 Fälle), hier zeichnet sich die gleiche Tendenz ab, keine Anzeichen einer malignen Weiterentwicklung der Erkrankung.

Wir sehen daher die Gutartigkeit der PPP bei allen 3 klinischen Typen bestätigt und möchten auch die absolute Eigenständigkeit dieser Hauterkrankung betonen.

Wir schätzen die Prognose der PPP als außerordentlich gut ein. Die Krankheit zeichnet sich zwar durch einen protrahierten Krankheitsverlauf aus, aber selbst beim großfleckigen bzw. gemischten Typ beobachteten wir keinerlei Anzeichen einer malignen Entartung und sehen daher auch keinen Anlaß die beiden letztgenannten Typen als eventuelle Vorläufer oder als Frühstadium einer MF einzustufen.

5.3 Wertung der histologischen Resultate der Patienten mit Parapsoriasis en plaques

Einen eindrucksvollen Beweis für die unterschiedliche histologische Diagnosestellung und für die offensichtlichen Schwierigkeiten einer Abgrenzung der PPP zu einer eventuellen MF liefert Heid (24) in seiner Studie in der er die histologischen Präparate von drei unabhängigen Untersuchern bewerten ließ.

Bei der kleinfleckigen Form der PP war in 75 % der Fälle die Diagnose konkordant, bei der großfleckigen Form aber nur noch in 25 % der Fälle.

5.3.1 Histopathologisches Substrat

5.3.1.1 Parapsoriasis kleinfleckiger Typ

Samman (49) sieht die histologischen Veränderungen des "benign type" als minimal an und deutet sie allenfalls als die eines milden Ekzems.

Heid (24) sieht das histologische Bild als unspezifisch an mit chronischer Entzündung der Dermis und mäßiger oberflächlicher perivaskulärer Infiltration.

Civatte (13) wertet das histologische Bild als unterschiedlich und unspezifisch. Es findet sich eine geringe Parakeratose und Exozytose mononuklearer Zellen, mit einer leichten Spongiose. Das lympho-histiozytäre Infiltrat der oberen Dermis bleibt an der Grenze des Normalen.

Lever (33) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Die epidermalen Veränderungen sind gering. Gelegentlich finden sich fokal Exozytose, Spongiose, mäßige Akanthose und Parakeratose. Die dermalen Veränderungen beschränken sich auf ein lymphozytäres perivaskuläres Infiltrat.

5.3.1.2 Parapsoriasis großfleckiger Typ

Für Samman (49) sind die histologischen Veränderungen beim atrophischen Typ - er unterscheidet ja nur 2 Typen der PP - charakteristisch. Ein dichtes hauptsächlich lymphozytäres Infiltrat der Dermis, eine häufige Exozytose der Epidermis mit beginnender Formation intraepidermaler Pautrier'scher Mikroabszesse.

Für Heid (24) weist die PP à grandes plaques erst dann ein charakteristisches histologisches Bild auf, wenn der poikilodermatische Aspekt in Erscheinung tritt: Atrophie der Epidermis, Teleangiektasien, perivaskuläre rundzellige Infiltrate der oberen Dermis und Exozytose ohne Spongiose. Diese Merkmale finden sich jedoch oft erst nach 2 bis 3 Jahren.

Er gibt auch zu bedenken, daß intermediäre Formen mit intensiver Zellinfiltration der Dermis und deutlicher Exozytose existieren, die die Diagnose erschweren und sich nicht klar einordnen lassen.

Bei Civatte (13) ist die PP à grandes plaques durch eine Exozytose "en flammèches" gekennzeichnet, dazu gesellt sich eine atrophische Epidermis mit fokaler Parakeratose und ein dichtes perivaskuläres lympho-histiozytäres Infiltrat der Dermis.

Bei Lever (33) ist das histologische Bild des "large plaque type" anfangs unspezifisch. Wenn die Erkrankung in Richtung Atrophie weiterschreitet, erscheint ein bandförmiges Infiltrat unterhalb der atrophischen Epidermis, die ebenfalls Zeichen eines Infiltrats aufweisen kann. Manchmal sind bläschenförmige Zwischenräume der Basalzellschicht, dilatierte Gefäße und Pigmentinkontinenz nachzuweisen.

Goos (21) unterscheidet zwei Formen innerhalb der großfleckigen Variante der PP:

Die erste - als benigne Form bezeichnet - ist histologisch durch leichte Hyperplasie der Epidermis mit fokaler Spongiose und Parakeratose, im Korium durch dilatierte Kapillaren und Venolen mit deutlich perivaskulärem Ödem, gekennzeichnet. Stellenweise ist ein dichteres lympho-histiozytäres Infiltrat nachweisbar, aber atypische Zellen mit Exozytose und Pseudoabzeßbildung werden nicht gesehen.

Bei der zweiten Form, die seiner Ansicht nach nicht mehr als prämaligne, sondern als Frühstadium einer MF aufzufassen ist, sind zwei wesentliche histologische Merkmale erkennbar: Die Infiltration von Lymphozyten in die basalen Epidermisschichten mit häufig erst auf Stufenschnitten nachweisbaren basalen Pseudoabszessen und die diffuse Ausbreitung einzelner häufig durch Halo-Bildung gekennzeichneter atypischer Lymphozyten in der Epidermis.

Bei Bonvalet (5) ist das histologische Bild durch Exozytosen "en thèques" (Thecae) und "en flammèches" innerhalb einer atrophischen Epidermis gekennzeichnet, mit einem Infiltrat unterschiedlicher Dichte der oberen Dermis.

5.3.2 Gegenüberstellung der eigenen histologischen Ergebnisse

5.3.2.1 Histologischer Gesamteindruck und Diagnosestellung

Bonvalet et al. (5) teilen die drei klinischen Typen in sechs verschiedene histologische Kategorien auf, nicht spezifisch, typisch, mögliche MF, MF, Sonstiges und Poikilodermie.

Wir haben bei unseren histologischen Untersuchungen vier Gruppen gebildet, typische PPP, mögliche MF, MF, Sonstiges wobei hier Ekzemerkrankungen gemeint waren.

Bonvalet et al. klassifizierten bei der PP digitiforme 52 % als nicht spezifisch, 42 % als typisch, 4 % unter Sonstiges und 0 % als mögliche oder als MF ein. Bei der PP en grandes plaques simples wurden 17 % der Präparate als nicht spezifisch, 56 % als typisch, 15 % als mögliche MF und 12 % als MF angesehen.

Unsere histologischen Resultate ergeben ein anderes Bild.

Beim kleinfleckigen Typ wurde in 54 % MB, in 8 % Übergang in eine MF, in 4 % MF und in 37 % Sonstiges als Diagnose gestellt. Der Prozentsatz der Diagnose einer möglichen MF oder einer MF und der einer Ekzemerkrankung liegt weit höher.

Selbst Bonvalet et al. zeigen sich ja vom niedrigen Anteil der Diagnose einer Ekzemerkrankung bei ihren Untersuchungen überrascht.

Beim großfleckigen Typ wurde in 33 % MB, in 11 % mögliche MF, in 22 % MF und in 55 % Sonstiges als Diagnose gestellt. Beim gemischten Typ wurde in 34 % MB, in 4 % mögliche MF, in 47 % MF und in 17 % Sonstiges diagnostiziert.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß der Prozentsatz der Diagnose einer möglichen MF bei allen drei klinischen Typen gleichermaßen verteilt ist. Bei der Diagnose einer MF ergibt sich ein Ungleichgewicht in Richtung großfleckigem und gemischtem Typ. Bei der Diagnose einer Ekzemerkrankung sind wiederum der klein- bzw. großfleckige Typ bevorzugt betroffen. Insgesamt ein zu inhomogenes Bild, um relevante Rückschlüsse auf den einzelnen klinischen Typ und auf die prognostische Einschätzung der Krankheit ziehen zu können.

5.3.2.2 Histologische Befunde

Exozytose und Pautrier'sche Mikroabszesse:

Bei Bonvalet et al. (5) ist bei 38 % der PP digitiforme und bei 12 % der PP en grandes plaques simples überhaupt keine Exozytose vorhanden.

Wir kommen bei unseren Präparaten zu einem anderen Ergebnis.

Beim kleinfleckigen Typ war in 21 % überhaupt keine Exozytose vorhanden, ansonsten reichte die Wertung von 13 % angedeutet, 62 % schwach und 4 % mittelstark vorhanden.

Beim großfleckigen Typ war Exozytose immer präsent mit der Graduierung 33 % angedeutet, 45 % schwach und 22 % mittelstark.

Beim gemischten Typ war Exozytose in 17 % nicht vorhanden, ansonsten reichte die Wertung von 35 % angedeutet, 44 % schwach und 4 % mittelstark.

Pautrier'sche Mikroabszesse konnten wir in drei Präparaten des kleinfleckigen Typs, keinmal beim großfleckigen und in vier Präparaten des gemischten Typs nachweisen.

Dichte des dermalen Infiltrats:

Zur Dichte des dermalen Infiltrats bemerkten Bonvalet et al., was schon andere Autoren, wie eingangs erwähnt, festgestellt haben, daß das Infiltrat beim kleinfleckigen Typ praktisch immer schwach und bei den anderen klinischen Typen stärker ausgeprägt ist.

Wir haben bei unseren histologischen Untersuchungen folgendes festgestellt: Beim kleinfleckigen Typ war das Infiltrat in 80 % schwach und in 20 % mittelstark präsent, ein nur angedeutetes Infiltrat fand sich in keinem der Fälle.

Im Gegensatz dazu fand sich beim großfleckigen Typ in 23 % und beim gemischten Typ in 13 % ein nur angedeutetes Infiltrat.

Spongiose:

Die einzelnen Grade der Spongiose sind bei allen drei klinischen Typen gleichmäßig verteilt und es zeichnet sich keine eindeutige Präferenz einer bestimmten Graduierung bei einem der drei klinischen Typen ab.

Wir konnten also im Gegensatz zu der in Paragraph 5.3.1 erwähnten Ansicht verschiedener Autoren bei allen drei klinischen Typen in zahlreichen Fällen eine stärkere epidermale Exozytose von Lymphozyten, ein beträchtliches lymphozytisches Infiltrat im oberen Korium und zum Teil auch Pautrier'sche Mikroabszesse nachweisen. Bei Patienten mit Mehrfachbiopsien ergaben sich im Laufe der Zeit Variationen der aufgeführten Parameter im Sinne einer Verbesserung oder Verschlechterung.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß sich aus dem Grad der Exozytose, der An- bzw. Abwesenheit von Pautrier'schen Mikroabszessen, der Dichte des dermalen Infiltrats und dem Grad der Spongiose kein relevanter Rückschluß zum einzelnen klinischen Typ ziehen läßt. Insgesamt ist die Verteilung der einzelnen histologischen Kriterien zu uneinheitlich und es kristallisiert sich auch keine klare Akzentuierung eines bestimmten histologischen Parameters bei einem der drei klinischen Typen heraus. Auf der anderen Seite läßt sich aus den histologischen Befunden auch kein Maßstab für eine mögliche maligne Umwandlung herausarbeiten, die ja auch in keinem der Fälle eingetreten ist.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit klinischen und histologischen Verlaufsbeobachtungen der beiden Krankheitsbilder Mycosis fungoides und Parapsoriasis en plaques mit besonderem Augenmerk auf die Problematik der Frühdiagnostik der Mycosis fungoides.

Bezüglich der Prognose der Mycosis fungoides bestehen unterschiedliche Auffassungen. Ein Vergleich zwischen internationalen wissenschaftlichen Studien hinsichtlich des Krankheitsverlaufes gestaltet sich schwierig, da bis heute keine sichere Früherkennung möglich ist. Die Resultate können durch Überdiagnostik, vor allem unter Miteinbeziehung benigner Dermatosen, wie der Parapsoriasis en plaques, oder aber auch durch Unterdiagnostik, in die eine oder andere Richtung verfälscht werden.

Zur Klärung der Probleme der Frühdiagnostik wurde bei der vorliegenden Untersuchung zunächst von Mycosis fungoides Fällen ausgegangen, die an dieser Erkrankung gestorben sind bzw. bei denen eine derartige Entwicklung unausweichlich erscheint. Klinisch-anamnestische Untersuchungen bei 19 Patienten, die entweder an ihrer Erkrankung gestorben waren oder bei denen eine Radio- bzw. Chemotherapie erforderlich geworden war, ergaben folgende Punkte:

1. Es zeichnete sich keine eindeutige Bevorzugung eines Geschlechts ab. Das Verhältnis bei unseren Erhebungen betrug 10 Männer zu 9 Frauen.
2. Bei allen Fällen hatte die Erkrankung mit uncharakteristischen, damals nicht sicher diagnostizierbaren und einzuordnenden Dermatosen begonnen. Eine Parapsoriasis en plaques wurde lediglich bei einer Patientin vorübergehend differentialdiagnostisch erwogen.

3. Die Gesamtdauer der Erkrankung bis zum Exitus letalis war häufig relativ kurz (bei 8 von 10 Patienten kürzer als 10 Jahre), die terminale Phase sehr kurz (bei 7 von 10 Patienten 1 bis 2 Jahre).
4. Die prognostisch ungünstig verlaufende Form ist sehr selten.

Bei 30 Patienten mit Parapsoriasis en plaques konnten langfristige Verlaufsbeobachtungen ausgewertet werden. Es wurden dabei klinische und histologische Kriterien berücksichtigt, denen bei einer eventuell möglichen Differentialdiagnose in Bezug zur Mycosis fungoides besondere Bedeutung beigemessen werden.

Dabei ergaben sich folgende Gesichtspunkte:

1. Wir sahen uns veranlaßt, die Klassifikation nach Bonvalet et al. aufzugeben und teilten die Patienten in einen kleinfleckigen Typ (Fallzahl 13), großfleckigen Typ (Fallzahl 7) und einen gemischten Typ (Fallzahl 10) ein. Bei dem letztgenannten Typ war eine eindeutige klinische Zuordnung nicht möglich.
2. Die Dermatose zeigte bei keinem der drei klinischen Typen eine spontane Heilungstendenz.
3. Insgesamt zeichnet sich eine eindeutige Androtropie ab. Das Verhältnis der Patienten betrug 29 Männer zu einer Frau.
4. Das klinische und histologische Bild war bei 18 Patienten im Laufe der Jahre wechselhaft, wobei zeitweise mehr der Eindruck einer Ekzemerkrankung oder einer Mycosis fungoides entstand.
5. Aus den histologischen Kriterien - Grad der Exocytose, An- bzw. Abwesenheit von Pautrierschen Mikroabszessen, Dichte des dermalen Infiltrats, Grad der Spongiose - läßt sich kein relevanter Rückschluß zum einzelnen klinischen Typ herstellen.
6. Ein Übergang in eine Mycosis fungoides wurde bei keinem der drei klinischen Typen beobachtet.

Fortschritte bezüglich Früherkennung und Behandlung der Mycosis fungoides im Initialstadium erscheinen nur dann erfolgreich, wenn zunächst nur von Fällen mit terminaler Mycosis fungoides ausgegangen wird und deren Befunde isoliert ausgewertet werden.

7. Brehmer-Andersson, E. (1976):
Mycosis fungoides and its relation
to Sézary's syndrome, lymphomatoid
papulosis, and primary cutaneous
Hodgkin's disease.
Acta Derm Venereol (Stockh.) 56
(Suppl 75): 1-142
8. Brocq, L. (1897): Les érythrodermies pityriasique en
plaques disséminées
Rev. gén. de clin. et de thérap.
11: 577
9. Brocq, L. (1902): Les Parapsoriasis
Ann. Derm. Syph. 313-343
10. Calnan, C. D., Meara, R. H. (1956):
Parapsoriasis en plaques and
Chronic Superficial Dermatitis
Trans. a. Rep. St. John's Hosp.
derm. Soc., 37, 12
11. Chung Hong Hu, Winkelmann R. (1973):
Digitate Dermatoses. A new look at
symmetrical small plaque psoriasis
Arch Dermatol. 107, 65-69
12. Civatte, A. (1951): Le cinquantenaire du parapsoriasis
Ann. Derm. Syph. (Paris) 78, 5-22
13. Civatte, J. (1982): Histopathologie cutanée
Flammarion Médecine-Sciences 2^{ième}
édit. 1982, 158-161

14. Cohen, S. R., Stenn, U. S., Braverman, I. M., Beck, G. J. (1980):
Mycosis fungoides. Clinicopathologic relationships, survival, and therapy in 59 patients with observations on occupation as a new prognostic factor.
Cancer 46: 2654-2666
15. Cyr, D. P., Geokas, M. C., Worsley, G. H. (1966):
Mycosis fungoides: Hematologic findings and terminal course.
Arch Dermatol 94: 558-573
16. Degos, R. (1953):
Dermatologie Parapsoriasis
Flammarion édit 1953 Tome I
182-197a
17. Epstein, Jr. E. H., Levin, D. L., Croft, Jr. J. D., Lutzner, M. A. (1972):
Mycosis fungoides. Survival, prognostic features, response to therapy and autopsy findings.
Medicine 15: 61-72
18. Flaxman, B. A., Zelazny, G. van Scott, E. J. (1971):
Nonspecificity of characteristic cells in mycosis fungoides
Arch. Derm. 104, 141-147
19. Fleischmayer, R., Pascher, F., Sims, C. F. (1965):
Parapsoriasis en plaques and mycosis fungoides
Dermatologica (Basel) 131, 149-160

20. Fritsch, P. (1983): Dermatologie
Springer-Verlag, Berlin-Heidel-
berg-New York, 418
21. Goos, M., Eckstein, M., Biskup, K. (1983):
Klinische histologische und immun-
histochemische Studie zur Früh-
diagnose der Mycosis fungoides
Z. Hautkr. 58 (6) 373-384
22. Green, S. B., Byar, D. P., Lamberg, S. I. (1981):
Prognostic variables in mycosis
fungoides.
Cancer 47: 2671-2677
23. Haynes, B. F., Metzgar, R. S., Minna, J. D., Bunn, P.
A. (1981): Phenotypic characterization of
cutaneous T-cell lymphoma. Use of
monoclonal antibodies to compare
with other malignant T-cells.
N Engl J Med 304: 1319-1321
24. Heid, E., Desvaux, J., Brändle, J., Grosshans, E.
(1977): Der Verlauf der Parapsoriasis en
plaques (Brocq'sche Krankheit)
Z. Hautkr. 52, 658-662
25. Jacobi, E. (1907): Fall zur Diagnose (Poikiloderma
atrophicans vascularis
Verhandl. der Dtsch. Dermatol.
Ges., IX. Kongr., Bern, Sept.
1906, Berlin 9, 321

26. Juliusberg, F. (1928):
Die Brocq'sche Krankheit
in Jadassohn, J.: Handbuch der
Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Berlin, Julius Springer, vol 7,
326-338
27. Khan, M. (1974): Parapsoriasis en plaques and
mycosis fungoides
Z. Hautkr. 49, 547-554
28. Keil, H. (1938): Parapsoriasis en plaques dissémi-
nées and incipient mycosis fun-
goides
Arch. Derm. 37, 465-494
29. Keil, W. (1938): Parapsoriasis en plaques dissémi-
nées and incipient mycosis fungo-
ides
Arch. Derm. 38, 545-554
30. Keil, W. (1942): Correspondence: Relation of Para-
psoriasis to Mycosis fungoides
Arch of Derm and Syph. 46, 950-951
31. Lambert, W. C., Everett, M. A. (1981):
The nosology of Parapsoriasis
J. Am. Acad. Derm. 5 (4): 373-395
32. Lapière, S. (1949): Evolution et prognostic du para-
psoriasis en plaques
Ann. Dermatol. Syphilgr. 9, 609-
622
33. Lever, W. F. (1983): Histopathology of the skin, 6th
ed. 148-149, Philadelphia - Toron-
to: J. B. Lippincott

34. Lutzner, M. A., Hobbs, J. W., Horvath, P. (1971):
Ultrastructure of abnormal cells,
in Sézary-syndrome, mycosis fun-
goides and parapsoriasis en plaques
Arch. Derm. (Chicago) 103, 375-386
35. McCarthy, L. (1942): Differential Diagnosis of Para-
psoriasis
Arch of Derm and Syph. 45, 81-102
36. McFadden N. C. (1984):
Mycosis fungoides. Unsolved
problems of diagnosis and choice
of therapy.
Int. J. Dermat 23: 523-530
38. McMillan, E. M., Peters, S., Jackson, J., Wasik, R.,
Stoneking, L., Everett, M. A., Hamzavi, S. L. H.
(1984): Immunoperoxidase examination of
cutaneous infiltrates of mycosis
fungoides and large-plaque
atrophic parapsoriasis with OKT.
10.
J. Am. Acad. Derm. 10: 457-461
38. McNutt, N. S., Crain, W. R. (1981):
Quantitative electron microscopic
comparison of lymphocytic nuclear
contours in mycosis fungoides and
in benign infiltrates in skin.
Cancer 47: 698-709
39. Meigel, W. N. (1982):
Parapsoriasis Gruppe
2. Hautkr. 57 (16) 1188-1204

40. Montgomery, H., Burkhart, R. (1942):
Parapsoriasis: Its Relation to
Mycosis fungoides and Tuberculosis
Arch of Derm and Syph. 46, 673-690
41. Montgomery, H. (1967):
Dermato pathology, Vol. 1
New York: Harper and Row. p. 342
42. Nasemann, T., Sauerbrey, W. (1981):
Lehrbuch der Hautkrankheiten und
venerischen Infektionen
Springer-Verlag, Berlin-Heidel-
berg-New York, 367
43. Osmundsen, P. E. (1968):
Parapsoriasis en plaques; a follow-
up study
Acta derm.-vener. (Stockh.) 48,
345-354
44. Piepkorn, M., Marty, J., Kjelsberg, C. R. (1984):
T-cell subset heterogeneity in a
series of patients with mycosis
fungoides and Sézary syndrome.
J Am Acad Dermat 11: 427-432
45. Radcliffe-Crocker, H. (1905):
Xantho-Erythrodermia Perstans
Br. J. Derm: 17, 119-134
46. Rook, A., Wilkinson, D. S., Ebling, F. J. G. (1979):
Textbook of Dermatology
William Clowers and Sons Publishers
3rd edit 1979, 1548-1555

47. Sanchez, J. L., Ackerman, A. B. (1979):
The patch stage of mycosis fungoides: criteria for histologic diagnosis.
Am J Dermatopath 1: 1-26
48. Samman, P. D. (1967):
Survey of Retikuloses and pre-mycotic eruptions.
A preliminary report.
B. J. of Derm. 1964, 76. 1-9
49. Samman, P. D. (1972):
The natural history of parapsoriasis en plaques (chronic superficial dermatitis) and prereticulotic poikiloderma
Brit. J. Derm. 87, 405-411
50. Samman, P. D. (1977):
Mycosis fungoides and other cutaneous reticuloses.
Clin. Exp. Dermatol. 1: 197-214
51. Schmoeckel, C., Burg, G., Braun-Falco, O. (1979):
Quantitative analysis of lymphoid cells in mycosis fungoides, Sézary's syndrome and parapsoriasis en plaques.
Arch Dermat Res 264: 17-28
52. Steigleder, G. K. (1975):
Dermatologie und Venerologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 437

53. Unna, P. G., Santi, Pollitzer, S. (1890):
Über die Parakeratosen im allgemeinen und eine neue Form derselben (Parakeratosis variegata)
Monatsh. f. prakt. Dermat. 10: 404
54. Van Vloten, W. A., Schalberg, A., van der Ploeg, M. (1977):
Cytophotometric studies in mycosis fungoides and other cutaneous reticuloses.
Bull Cancer (Paris) 64: 249-258
55. Van Vloten, W. A., Pet, E. A., Geraedts, J. P. M. (1980):
Chromosome studies in mycosis fungoides.
Brit. J. Dermat. 102: 507-513
56. Vonderheid, E. C., Tam, D. W., Johnson, W. C., van Scott, E. J., Wallner, P. E. (1981):
Prognostic significance of cytomorphology in the cutaneous T-cell lymphomas.
Cancer 47: 119-125
57. Whang-Peng, J., Bunn, P., Knutsen, T., Schechter, G. P., Gazdar, A. F., Mathews, M. J., Minna, J. D. (1979):
Cytogenetic abnormalities in patients with cutaneous T-cell lymphomas.
Cancer Treat Rep 63: 575-580

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ch. Schmoeckel für die Überlassung des Themas, die vielen Impulse, seine Geduld sowie die ständige Hilfestellung bei der Klärung schwieriger Fragen.

Dank gebührt Frau Dr. M. L. Geerts für die Unterstützung bei der histologischen Beurteilung der Präparate.

Frau Pfab und Frau Januschke möchte ich für die fachkundige Hilfe in technischen Fragen danken.

Lebenslauf

Name: Rita v. Spanyol

Geburtstag und -ort: 26. August 1955 in Budapest/Ungarn

Glaubensbekenntnis: römisch-katholisch

Eltern: Bela und Aniko v. Spanyol,
geb. v. Kerner

Beruf des Vaters: Dipl.-Ing. Architekt

Schulbildung: 1961 bis 1965 Volksschule in
München
1965 bis 1974 neusprachliches
Gymnasium der Armen Schulschwestern
am Anger in München

Studium: 1976 Beginn des Studiums der Human-
medizin in Lille/Frankreich
Physikum im Juni 1979 in Lille
1. Staatsexamen 13. April 1981 an
der LMU München
2. Staatsexamen 7. April 1983
3. Staatsexamen 24. Mai 1984

Approbation am 6. September 1984

